

THESIS

MUNICH

1967

# Aufbau und Beschaffenheit der Spinalnerven bei totaler Amyelie

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR DRIVE  
PALO ALTO, CALIF. 94304

GERHARD GÖPPNER







Aus dem Anatomischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. T. v. Lanz

Aufbau und Beschaffenheit der  
Spinalnerven bei totaler Amyelie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Göppner

aus

Rothenburg ob der Tauber

1967

München

Referent: Prof.Dr.med.Paul Dziallas  
Koreferent: Prof.Dr.med.Titus Ritter von Lanz  
Dekan: Prof.Dr.med.Manfred Kiese  
Tag der mündlichen Prüfung: 7.Juli 1967

## Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153723\\_0186](https://archive.org/details/IA40153723_0186)

### A) Einleitung

Die totale Amyelie und die sie bedingende Rhachischisis sind den Embryopathien zuzuordnen. Verständlicherweise haben Embryonen und Feten mit diesen Mißbildungen seit langem das Interesse der Forscher auf sich gezogen. Denn an Hand dieser Naturexperimente läßt sich die Gültigkeit allgemein biologischer und auch speziell morphologischer Erkenntnisse des Nervensystems erneut überprüfen.

Noch fehlt in der Literatur eine klare Zusammenfassung der verschiedenen Erscheinungsformen und der Genese dieser Mißbildungen. Die bisher vorliegenden Arbeiten sind hauptsächlich kasuistischer Art und man gewinnt deshalb den Eindruck, daß jeder beschriebene Fall ein individuelles, vom anderen verschiedenes Gepräge besitzt. Doch wurde vereinzelt auf der Suche nach teratologischen Beweisen für gewisse Hypothesen die Bedeutung der Feten mit vollständiger Amyelie erkannt: So postulierten HIS (1868)<sup>47</sup> und MARSHALL (1878)<sup>39</sup>, daß die Neuralleiste eine primäre Organanlage sei und nicht dem Neuralrohr entstamme. Zur gleichen Zeit fanden MANZ (1870),<sup>38</sup> LEONOWA (1898)<sup>35</sup> und MONAKOW (1892)<sup>40</sup> erstmals bei Amyelie intakte Spinalganglien. Damit schienen Argumente für die Gültigkeit einer vom Zentralnervensystem weitgehend unabhängigen Genese der sensiblen Ganglien gewonnen zu sein. Über die Genese der Mißbildung selbst hingegen war noch nichts bekannt.

Bis heute ist die Frage nach der Ontogenese der sensiblen Ganglien im Sacral und Coccygealbereich ungeklärt (SCHARF 1959)<sup>47</sup>. Die totale Amyelie läßt folgende Überlegung zu: Wenn die Neuralleiste - wie erwiesen - nur bis zum 25. Segment reicht, und die Spinalganglien

caudal des 25. Segmentes ihr Baumaterial aus den Neuroblasten des geschlossenen Neuralrohres beziehen sollen (HOLMDAHL 1934)<sup>30,31</sup>, dann dürfen bei Feten mit totaler Amyelie keine Spinalganglien in der Sacralregion entwickelt sein.

Weiterhin stand die Frage nach dem Vorhandensein motorischer Wurzeln bei totaler Amyelie zur Diskussion. Die Antwort liefert entweder eine harmonische Bestätigung der Neuronentheorie, oder sie stellt die inzwischen zur Lehre entwickelte Theorie in Frage. WRETE (1924)<sup>66</sup> beobachtete bei einem 11,5mm langen Embryo mit Encephalomyelosis bilateral von der Neuralplatte ausgehende medial liegende Vorderwurzeln und lateral liegende Hinterwurzeln. Bei älteren Feten wird das Vorkommen von Vorderwurzeln bestritten (LEONOWA 1890<sup>35</sup>, MONAKOW 1892<sup>40</sup>, DE VRIES 1927<sup>61</sup>, ERNST 1929<sup>19</sup>, DZIALLAS 1962<sup>16</sup>). Andere Autoren wie K. und G. PETREN (1898)<sup>43</sup>, M. STAEMMLER (1924)<sup>55</sup>, SHEDANOW (1930)<sup>51</sup> und HOLMDAHL (1949-51)<sup>29</sup> fanden ein vollständiges, peripheres Nervensystem mit motorischen Wurzeln bei fehlendem Rückenmark. Sie beurteilen aber den Sachverhalt nicht konsequent.

Es liegt nahe, an einer Reihe von Feten mit totaler Amyelie die Frage zu klären, ob der motorische Anteil der Spinalnerven immer angelegt ist oder nicht. Weiterhin stellt sich beim Vorhandensein von Vorderwurzeln die Frage nach ihrer Beschaffenheit. Das heißt konkret: Sind nach dem Verlust der Vorderhornganglienzellen regelrechte Axone vorhanden? Wenn ja, in welchem Zustand befinden sie sich? Eine positive Antwort auf diese Fragen gerät mit der Ansicht in Konflikt, daß Axone immer von der Ganglienzelle nutritiv abhängig sind. Sie würden aussagen, daß Axone auch ohne ein konventionell trophisches Zentrum wachsen können. Diese Frage ist nicht ohne biologisches Interesse.

## B) Material und Methodik

Es stand eine größere Sammlung von Feten und Neugeborenen mit Hirn- und Rückenmarksbildungen zur Verfügung. Davon wurden 12 Feten mit Rhachischisis und totaler Amyelie untersucht. Eine Altersbestimmung der Feten ist zwar wünschenswert, aber bei dem Zustand des Untersuchungsmaterials nicht möglich. Schwangerschaftsanamnesen fehlen. Auch ist es sinnlos, von altersabhängigen Faktoren auszugehen, da die Wachstumsbedingungen dieser mißbildeten Feten nicht genügend bekannt sind. Eigene Meßergebnisse an Scapula, Tibia und Fuß haben gezeigt, daß die normalen, pränatalen Wachstumsgesetze (LIPPERT 1960)<sup>37</sup> nicht gelten. Auch die dem wahren Alter am nächsten kommende Größe der Standhöhe besitzt keine Gültigkeit, da weder ein normaler Schädel noch eine normale Halslordose ausgebildet sind, und zudem Tibia und Femur größer sind als es dem wahrscheinlichen Alter der Feten entspricht. Mit einem überschießenden Knochenwachstum ist ohnehin zu rechnen; denn an Untersuchungen HAMMONDS (1950)<sup>26</sup> an Ratten wachsen Zentralnervensystem und Skelet in einer uns noch unbekannten Relation zueinander auf Kosten anderer Organe, und bei diesen Feten fehlt ein zentrales Nervensystem vollständig. Es kann jedoch mit weitgehender Sicherheit gesagt werden, daß das wahre Alter der untersuchten Feten zwischen dem 5. und 9. Lunarmonat der Schwangerschaft liegt.

Nach dem allgemeinen Entwicklungszustand läßt sich die untersuchte Gruppe der Feten wie folgt aufteilen:

| Geschätztes Alter<br>in Lunarmonaten | Anzahl der<br>Feten | Geschlecht |        |
|--------------------------------------|---------------------|------------|--------|
|                                      |                     | männl.     | weibl. |
| 5                                    | 1                   | -          | 1      |
| 6                                    | 3                   | 1          | 2      |
| 7                                    | 4                   | 2          | 2      |
| 8                                    | 3                   | 1          | 2      |
| 9                                    | 1                   | -          | 1      |

Die präparatorische Aufarbeitung gliederte sich in zwei Abschnitte:

1.) Das Gewebe dorsal der Wirbelbögen und -körper, die sog. Area nervosa vascularis, wurde - wenn möglich - als Ganzes zwischen den Lineae epithelio-serosae abpräpariert. Von ventral konnten die Spinalganglien und die Spinalnerven dieser Gewebsplatte dargestellt und ihre Beziehungen zu den Rückenmarkshäuten überprüft werden. Spinalganglien aus Hals-, Brust-, Lenden- und Kreuzbeinbereich wurden histologisch untersucht.

2.) Die Plexus und Nerven der oberen und unteren Extremität sowie der Plexus pudendus mit seinen Nerven wurden dargestellt und ihre Segmentbezüge überprüft. Mm. lumbricales der Hand, M. biceps brachii, M. pronator teres und M. extensor digitorum wurden entnommen, und histologisch untersucht. Es kam darauf an, den Zustand der Muskulatur und der Nervenendigungen zu prüfen.

Folgende Färbetechniken wurden angewendet: Die Modifikation der MASSON-Trichromfärbung nach GOLDNER<sup>45</sup>, die Eisenhämatoxylinfärbung nach HEIDENHAIN<sup>45</sup> und die Versilberung nach BIELSCHOWSKY in der Modifikation von SCHEFFHALER und MAYET<sup>48</sup>, die sich selbst bei dem teilweise lange Zeit gelagerten Material als sehr geeignet für Übersichtspräparate und zur Feindarstellung von Neurofibrillen erwies.

## C) Ergebnisse

### I) Die Wurzeln der Spinalnerven und die Spinalganglien

Die pathologisch-anatomische Nomenklatur nennt das verbackene und chaotische Gewebe von Nerven, Spinalganglien, Blutgefäßen und Bindegewebe dorsal der Wirbelkörper bei Amyelie pauschal Area nervosa vascularis. Eine sorgfältige Zergliederung dieser vier bis fünf Millimeter dicken Gewebsplatte ist jedoch möglich. Das Bindegewebe, Blutgerinnsel, Fettgewebe und die Venen lassen sich entfernen. So können das nervöse Gewebe und die entfalteten Rückenmarkshäute dargestellt und ihre Beziehungen zueinander und zur Wirbelsäule überschaubar gemacht werden.

#### 1.) Die Lagebeziehungen der Spinalganglien und Nervenwurzeln zu der Wirbelsäule und den Meningen.

Niemals und nirgends - auch nicht im Halsbereich - liegen die Spinalganglien in den Foramina intervertebralia. In der bei den Anencephalen typischen Halslordose (Abb. 1 a und b), die extreme Ausmaße annehmen kann, sind bilateral tiefe Gruben vorhanden. Dort liegen die cervikalen und ersten thorakalen Spinalganglien zwischen Endorhachis und Dura mater spinalis eingebettet in dem reichlich gefäßhaltigen und hämorrhagischen Bindegewebe. Im Scheitel der im allgemeinen ungefähr rechtwinkligen Halslordose liegen die Spinalganglien C<sub>8</sub> und Th<sub>1</sub>.

Das Verhalten der Nervenwurzeln und der Spinalganglien zu den Meningen ist vom normalen Zustand nicht grundlegend verschieden. Die Nervenwurzeln - also die intradural verlaufenden, noch nicht vereinigten Radices dorsales et ventrales - beginnen analog

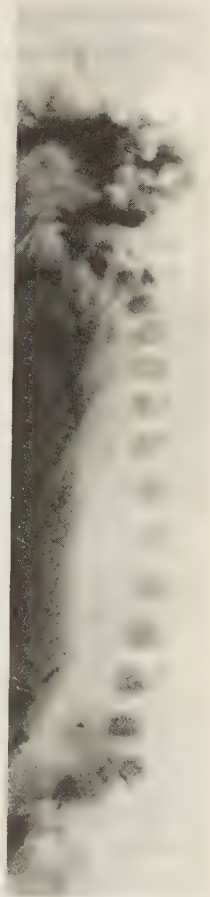


Abb.1 a: Wirbelsäule eines Feten mit Rachischisis von dorsal.

Abb.1 b: Sagittalverkrümmungen des Achsenskelets im Röntgenbild.

der normalen Wurzeltopographie aufgefächert an der Pia mater spinalis; das entspricht der REDLICH-OBER-STEINschen Stelle (Abb.2). Im Raum zwischen Pia und Dura mater spinalis trennt das Ligamentum denticulatum bilateral Radices ventrales und dorsales caudalwärts bis zu den Segmenten Th<sub>10</sub> bis 12 und zwar so, daß die Radices ventrales medial und die Radices dorsales lateral zu liegen kommen. Die Nervenwurzeln treten getrennt durch die Duraplatte hindurch. Eine Vereinigung zu einem N. radicularis erfolgt nicht. Dementsprechend besitzen Spinalganglion und Radix ventralis eigene Dura-scheiden. Im letzten, peripheren Drittel des Spinalganglions erfolgt die Vereinigung zum N. spinalis, der ventralwärts in das Foramen intervertebrale verschwindet. Die geschilderten Befunde sind in Abb.3 schematisch dargestellt.

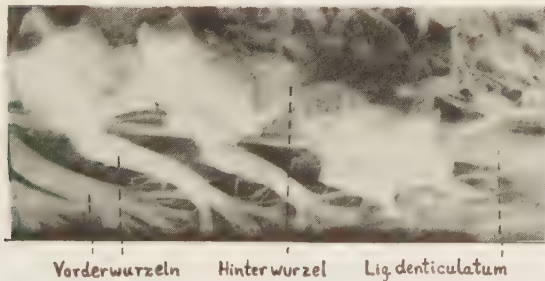


Abb.2: Spinalganglien und Nervenwurzeln aus der Cervikal-region. Ansicht von ventral. Die Dura m.sp. ist entfernt. Das Ligamentum denticulatum trennt Radices ventrales und dorsales.

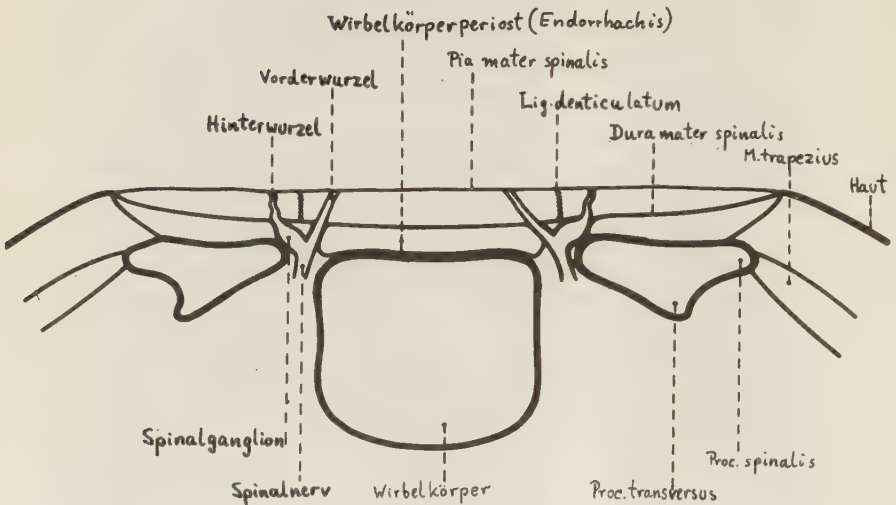


Abb.3

Vorder- und Hinterwurzeln ziehen getrennt durch das Lig.denticulatum cranialwärts bis in die Höhe des Segmentes Th<sub>3</sub>. Die Nervenwurzeln C<sub>8</sub>, Th<sub>1</sub> und Th<sub>2</sub> verbleiben in der Höhe der dazugehörigen Segmente, während die Nervenwurzeln des Halsbereiches zu C<sub>8</sub> und Th<sub>1</sub> absteigen. Alle Nervenwurzeln ziehen also auf ein Zentrum zu, das auf die Wirbelsäule bezogen - im Scheitel der Halslordose liegt (Abb.4). Dieses Verhalten der Nervenwurzeln zu einer Lordose der Wirbelsäule läßt die Annahme zu, daß der letzte funktionstüchtige Rückenmarksrest in der Lordose gelegen ist. Tatsächlich ist an Hand eines sehr jungen Feten mit Amyelie diese Annahme beweiskräftig

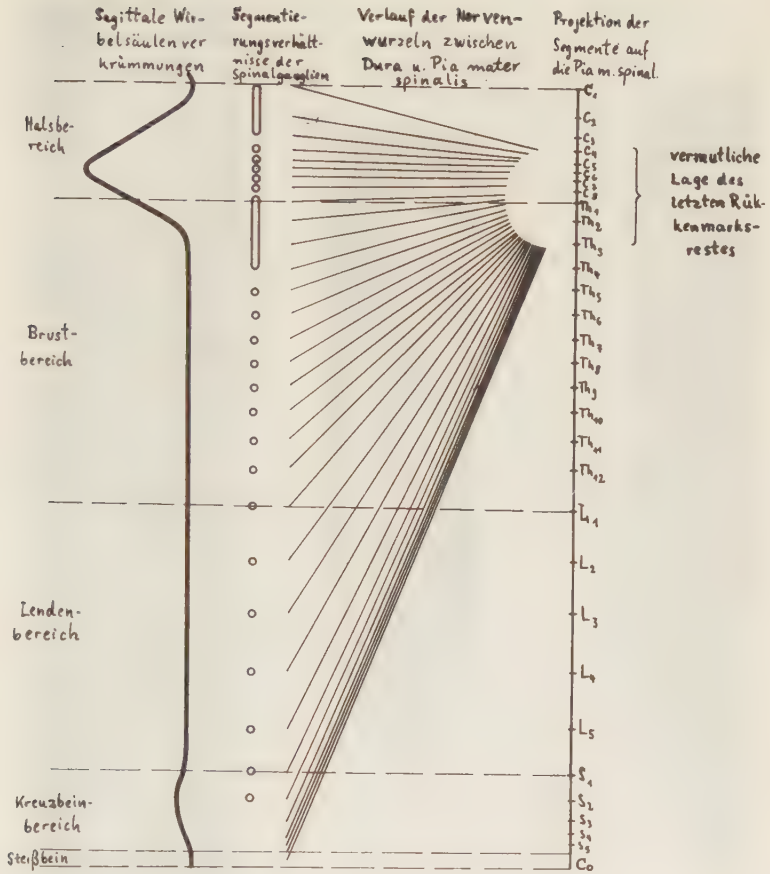


Abb.4: Darstellung des Verlaufes der Nervenwurzeln bezogen auf die Wirbelsäule und die Pia mater spinalis.

untermauert. So beschreibt DZIALLAS (1962)<sup>16</sup> bei einem

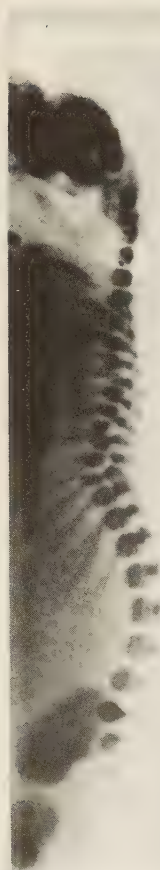


Abb.5a

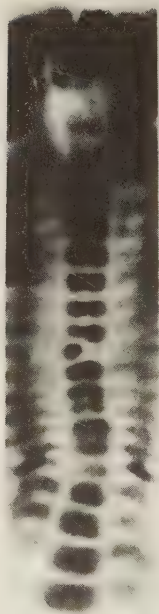


Abb.5b

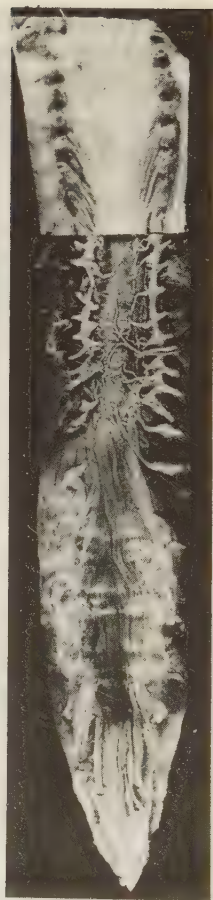


Abb.5c

Abb.5 a und b: Lordose und Wirbelkörperpermißbildungen im Thorakalbereich.

Abb.5<sup>c</sup>: Das dazugehörige Präparat. Im Hals- und oberen Brustbereich ist die Dura m.sp. belassen. Die Nervenzurzel ziehen zu dem Plagebiet, auf das sich die Brustlordose projiziert. Im Bereich der Wirbelkörperpermißbildungen sind die Spinalganglien nicht durchsegmentiert. Es persistiert die ursprüngliche Ganglienleiste.

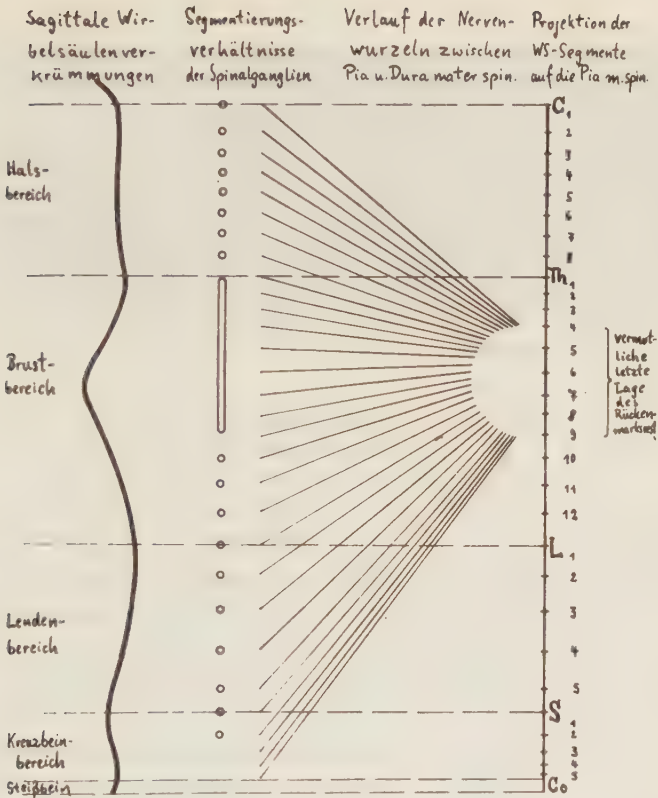


Abb. 5 d: Schematische Darstellung von Abb. 5 a-c. Die Nervenwurzeln ziehen auf ein Zentrum auf der Pia mater spinalis zu, auf das sich die Brustlähmung bei Th<sub>5-8</sub> projiziert.

18 mm langen Anencephalen mit Amyelie, daß "in der Cervikalregion" (es besteht eine rechtwinkelige Halslordose) "paarige Reste des Rückenmarkes erhalten sind, die eine

Gliederung in mehrere Areale erkennen lassen". Als Beweis dafür, daß die medullären Reste in einer Lordose liegen, kann auch einer der untersuchten Feten mit Amyelie angeführt werden. Bei ihm tritt anstatt einer Halslordose eine entsprechende Verkrümmung im Brustbereich auf (Abb. 5 a, b). Hier liegt das Zentrum, auf das sensible und motorische Wurzeln hinstreben, bei Th<sub>5-8</sub> (Abb. 5 c, d). Von einer Cauda equina nur sensibler Wurzeln, die bis an die Schädelbasis reichen sollen, um dort funktionellen Anschluß zu suchen (SCHICKER 1951<sup>49</sup>, WALTER 1952<sup>62</sup>), ist nichts zu finden.

## 2.) Die Spinalganglien

### a) Allgemeine und spezielle Anatomie der Spinalganglien bei totaler Amyelie

Die Größe der Spinalganglien und der Vorderwurzeln ist auch bei der Amyelie abhängig vom peripheren Innervationsbereich. Diese Feststellung gilt aber nur für den Hals-, Brust- und Lendenbereich. Die Sacralregion nimmt eine Sonderstellung ein.

Dementsprechend erreichen die Halsganglien und auch die vorderen Wurzeln der Halssegmente wegen der großen Ausdehnung des sensiblen und motorischen Innervationsgebietes der oberen Extremität beträchtliche Stärken. In einigen Fällen sind die cranialen Spinalganglien nicht segmental voneinander getrennt. Ebenso ist auch im Übergangsgebiet von der Cervikal- zur Thorakalregion oft eine über mehrere Segmente reichende "Spinalganglienleiste" (Abb. 6) die Gleichheit dieses eigentümlichen Erscheinungsbildes in beiden Bereichen gestattet eine zusammengefaßte Abhandlung. Die "Spinalganglienleiste" erweist sich nach mikroskopischen Untersuchungen als ein histologisch kontinuierliches Substrat aus Spinalgangliengewebe. Die ventral austretenden Nerven deuten

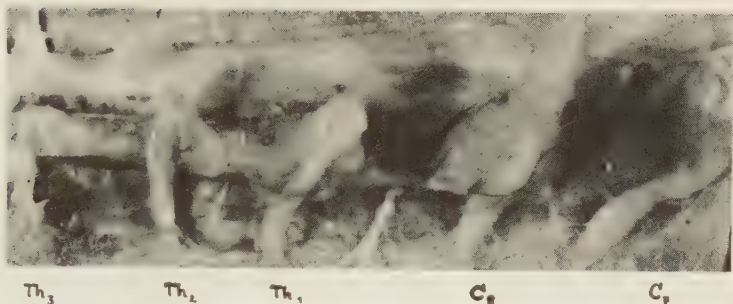


Abb.6:Die Spinalganglienleiste im Übergangsgebiet vom Hals- in den Brustbereich.Die Dura mater spinalis und die Durahüllen sind erhalten.

die nicht eingetretene Segmentation an (Vgl.Abb.5c). Dorsal treten aus der Leiste Hinterwurzeln aus, die zur Pia mater spinalis ziehen. Die Vorderwurzeln legen sich regulär segmentmäßig der Spinalganglienleiste an. Sie bilden unmittelbar ventral der Spinalganglienleiste mit den aus ihr kommenden sensiblen und sympathischen Fasern den N.spinalis. In einem Fall tritt diese Spinalganglienleiste als ein schmales Band auf, das bis in die Lumbalregion reicht.

Das partielle Persistieren der Spinalganglienleiste wird aus dem Verhalten der Wirbelsäule verständlich. Als Ursache sind eingreifende Wirbelsäulenmißbildungen anzunehmen, die schon bei sehr jungen Objekten nachgewiesen sind (BÖHMIG 1922<sup>6</sup>, SPANNER 1928<sup>52</sup>, DZIALLAS 1962<sup>16</sup>). Dabei kommt es zu hemimetameren Segmentverschiebungen. Diese Wirbelsäulenmißbildungen, die mit einer Fenlanlage (Vervielfältigung) der Chorda dorsalis einhergehen, verhindern eine natürliche Entwicklung von Somitenzahl und Somitengröße (DZIALLAS 1962<sup>16</sup>). Die letztgenannten beiden.

Faktoren aber sind für die sekundäre Segmentation der embryonalen Neuralleiste maßgeblich. Wenn sie fehlen ist die Organogenese der Spinalganglien in dem betreffenden Gebiet erheblich gestört. In diesem Zusammenhang ist festzustellen, daß diese Störung der Organogenese keine sicher zu beurteilende Störung der Histogenese der Spinalganglien nach sich zieht.

Die caudale Hälfte der Cervikalganglien ( $C_{4-7}$ ) ist in keinem Fall durch neuralgewebige Brücken mitverbunden. Zum Teil liegen die Spinalganglien aus räumlichen Gründen der Halslordose so eng beieinander, daß ihre Durascheiden verwachsen sind (Abb.7).



Abb.7: Die Reihe der Cervikalganglien. Vorne die Vorderwurzeln, hinten die Hinterwurzeln. Die Dura mater spinalis ist erhalten, die Pia m.sp. entfernt.

Die lumbalen Spinalganglien nehmen von  $L_1$  bis  $L_5$  gewaltig an Größe zu. In diese Größenzunahme ist oft auch schon das Spinalganglion  $Th_{12}$  miteinbezogen.

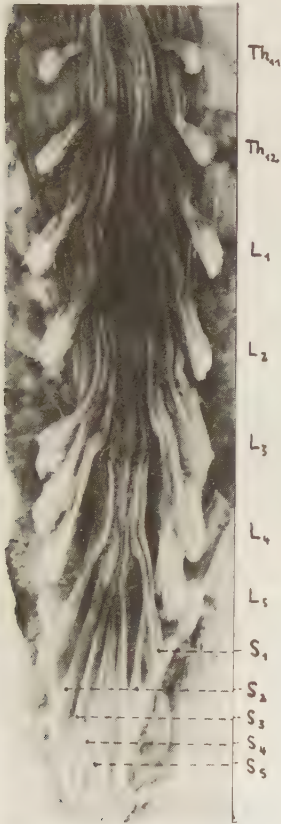


Abb.8

Spinalganglien im Lumbal- und Sacralbereich.

Nach  $L_5$  erfolgt eine abrupte Größenverminderung der Spinalganglien. Die Ganglien  $S_1$  und  $S_2$  sind makroskopisch gerade noch als Schwellung zu erkennen. Ein Ganglion  $S_3$  ist selbst mit mikroskopischen Methoden nicht mehr zu ermitteln. Ab Segment  $S_3$  sind nur noch dünne Vorderwurzeln vorhanden (Abb.8).

Diese Befunde erklären sich aus der Entwicklungsgeschichte der Spinalganglienleiste. Das Neuralleistenmaterial reicht bei normalem Segmentierungsverlauf nur bis in die Höhe des 25. Segmentes. Die caudal anschließenden Spinalganglien sollen nach HOLMDAHL (1934)<sup>30,31</sup> ihr Material aus den Neuroblasten des geschlossenen Neuralrohres erhalten. Angesichts der Tatsache, daß eine typische Entwicklung der Spinalganglien im Sakralbereich ausgeblieben ist, ist mit Sicherheit anzunehmen, daß ein Schluß der Neuralplatte zum Neuralrohr bei diesen Feten nicht oder nur für extrem kurze Zeit stattgefunden hat. Außerdem dürfte die Vorstel-

lung von der Entwicklung der Spinalganglien (HIS<sup>47</sup>, MARSHALL<sup>39</sup>, HOLM<sup>30</sup>, DAHL<sup>31</sup>) durch das Naturexperiment bewiesen sein. Als Grund für das Vorhandensein von Spinalganglien S<sub>1</sub> und S<sub>2</sub> könnte man die bei jedem Feten nachweisbaren hemimetameren Segmentverschiebungen anführen, die das Neuralleistenmaterial etwas weiter als eben nur bis zum 25. Segment reichen lassen und somit die Möglichkeit zur allerdings sehr schwachen und unsymmetrischen Ausbildung der ersten sakralen Spinalganglien geben.

#### b) Mikroskopische Befunde an den Spinalganglien

Die Spinalganglien sind bei unserem Material - wie auch normalerweise - von einer derben Capsula fibrosa umhüllt, die bindegewebige Ausläufer in das Innere der Ganglien eindringen läßt (Abb. 9). Das endoganglionäre Bindegewebe scheint sogar etwas vermehrt. Dies deckt sich mit Befunden an den sensiblen Endkörperchen in der Haut, wobei das Perineurium dicker als normal erscheint. Die Ganglienzellhaufen liegen regellos. Es ist keine Zuordnung zu Strängen oder Reihen erkennbar. Auffällig ist hingegen eine hauptsächlich mantelförmige Anordnung der Ganglienzellen am Rand des Spinalganglions. Dieser Befund zeigt noch das Bestreben der Nervenfasern, auf möglichst kurzem Weg durch das Spinalganglion zu verlaufen.

Des öfteren sind sinusartige Erweiterungen der Blutkapillaren zu finden, die wohl nicht mit den im 3. bis 4. Lebensjahrzent sich physiologisch ausbildenden Sinusoiden zu vergleichen sind, weil sie sich nicht nur auf den Bereich des Ganglienzellagers beschränken, sondern auch im Gebiet der Nervenfasern auftreten. Diese Kapillarerweiterungen dürften vielmehr

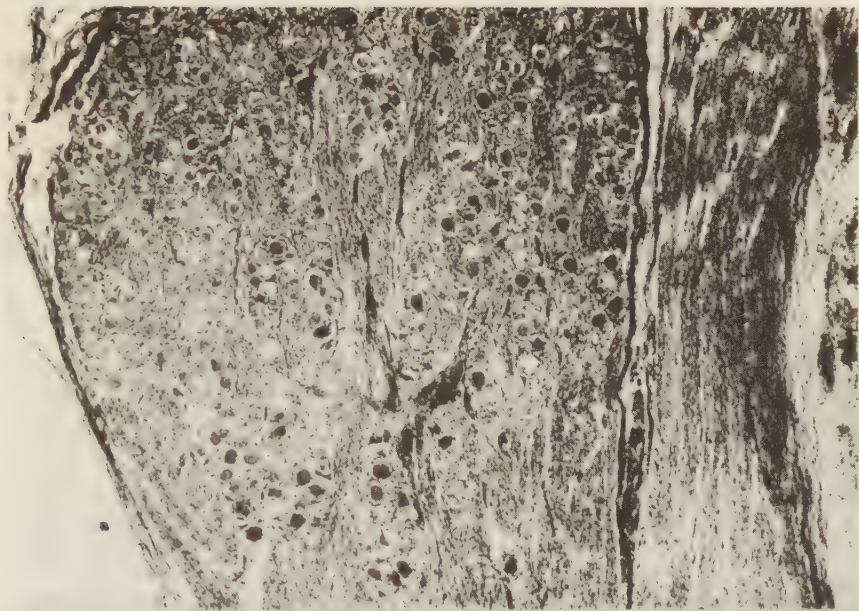


Abb.9:Längsschnitt durch ein Spinalganglion mit Vorderwurzel.Färbung nach GOLDNER,Neg.-Vergr. 60, Obj.6,Repr.-Vergr. 300.

Ausdruck der in diesem Gebiet verbreiteten Hyperämie sein.Man könnte sie als periphere Ausläufer des in der chaotischen Area nervosa vascularis befindlichen Blutsees bezeichnen.

Bei den untersuchten Feten sind die Zelltypen des erwachsenen Menschen nach WARRINGTON und GRIFFITH<sup>63</sup> schon weitgehend erkennbar.Es handelt sich um normal ausgebildete,pseudounipolare Ganglienzellen (Abb 10).

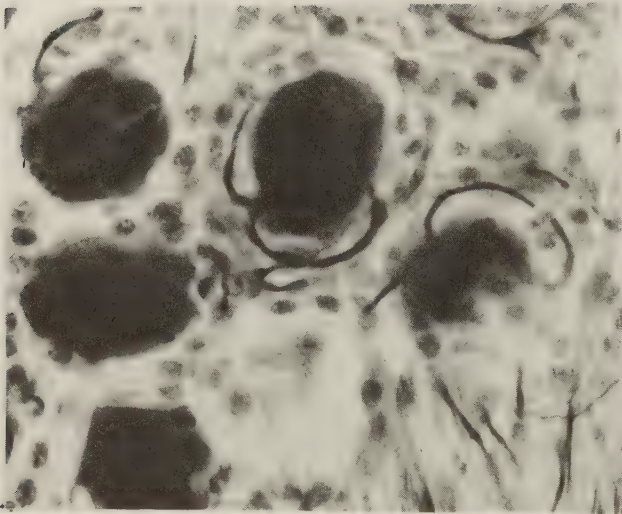


Abb.10: Intakte und degenerierende Spinalganglienzellen.  
Versilberung nach SCHEFTHALER-MAYET, Neg. Vergr.  
625, Obj. 25, Repr.-Vergr. 3125.

Aber schon in Übersichtspräparaten quergeschnittener Spinalganglien (Abb.11) fällt eine große Zahl nervenzellfreier Areale auf, in denen Rudimente von Cytoplasma und Nervenzellkernen erkennbar sind, die auf zu Grunde gegangene Ganglienzellen schließen lassen. Auch Mantelzellen, die einen optisch leeren Hof umgeben, machen diese Annahme wahrscheinlich. Vorläufer dieses Verfalls finden sich in großer Zahl. Dabei sind die Degenerationserscheinungen hauptsächlich bei den großen, hellen Zellen erkennbar, die im Dienste der Propriozeptivität stehen. Die kleinen, dunklen Zellen (viscerosensibel und somatoschmerzsensibel) sind noch ohne deutlich er-

kennbare Verfallszeichen. Sie weisen eine das Licht stark brechende Zellmembran auf. Die degenerativen Veränderungen in den großen, hellen Zellen sind in kontinuierlicher

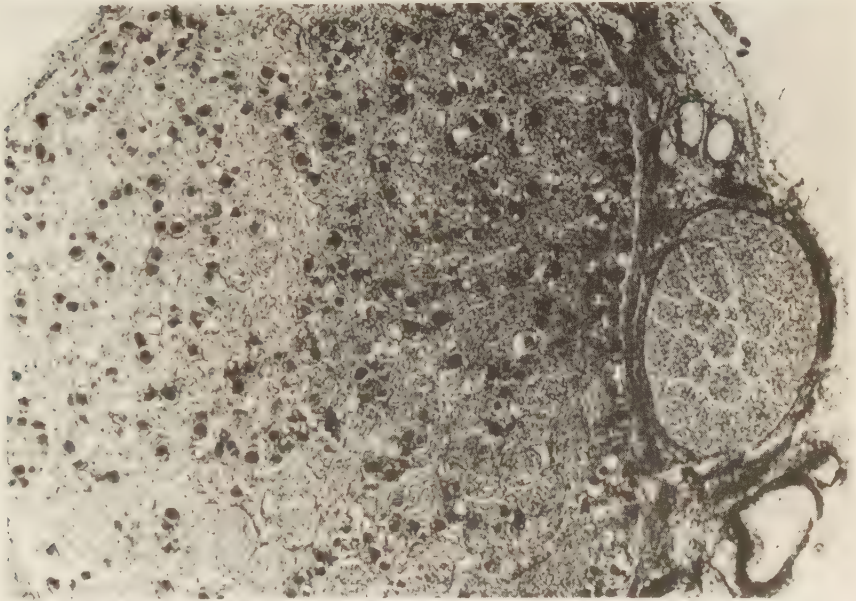


Abb.11: Querschnitt durch ein Spinalganglion mit Vorderwurzel. Färbung nach GOLDNER, Neg.-Verg.60, Obj.6, Repr.-Vergr.300.

Reihenfolge zu beobachten (Abb.12). Am Anfang steht das Stadium der Tigrolyse. Häufig liegt dabei der Kern schon exzentrisch. Daneben finden sich Stadien von mehr oder weniger vakuolisierten Zellen. Manchmal ist die Vakuole so groß, daß nur noch ein Rand von Cytoplasma<sup>m</sup> mit dem

Kern verbleibt. Dieses Bild ist als die unmittelbare Vorstufe des totalen Schwundes der großen, hellen Ganglienzellen zu betrachten. Eine Deutung dieses Befundes soll im Zusammenhang mit den Untersuchungsergebnissen an der Skelettmuskulatur erfolgen.

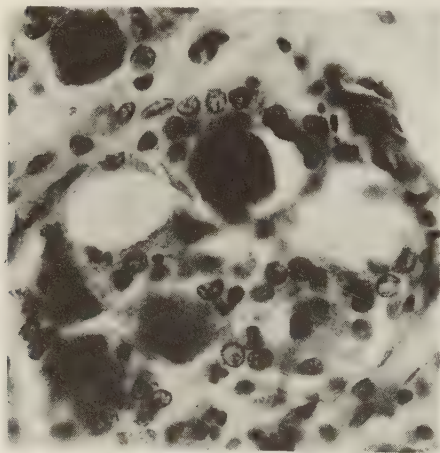


Abb.12: Verschiedene Degenerationsstadien der Spinalganglienzellen. Färbung nach GOLDNER, Neg.-Vergr. 390, Obj. 25, Repr.-Vergr. 1950

### 3.) Die Wurzeln der Spinalnerven

Die Hinterwurzeln in der Strecke zwischen Spinalganglion und Anheftungsstelle an der Pia mater spinalis weisen weder makroskopisch noch mikroskopisch besonders geartete Verhältnisse auf. Sie fehlen spätestens ab  $S_3$ , da dort - wie gezeigt - keine Spinalganglien vorhanden sind.

Eines der bedeutendsten Ergebnisse ist das Vorhandensein überaus starker Vorderwurzeln. Sie sind ohne Ausnahme bei jedem der untersuchten Feten mit totaler Amyelie vorhanden und zwar in jedem Segment. Die wenigen

sensiblen Fasern, die normalerweise vom Spinalganglion über die Vorderwurzel zum Rückenmark ziehen, können niemals Nervenwurzeln solchen Kalibers entstehen lassen. Die Vorderwurzeln fächern sich an der Pia mater spinalis auf und zeigen die Zeichen der normalen Wurzeltopographie (Vergl. Abb. 2). Mikroskopisch ergibt sich bei einem Querschnitt durch eine Vorderwurzel der Cervikalregion folgendes Bild (Abb. 13): Es ist eine auffallende Anzahl von dicken Achsenzyklindern vorhanden, die unverkennbar am stärksten beim ältesten Feten ausgebildet sind, während beim Feten im Alter von fünf Lunnarmonaten nur sehr dünne Vorderwurzeln ohne deutlich definierbare Achsenzyklinder vorhanden sind. Die Achsenzyklinder sind nicht immer kreisrund, sondern weisen häufig einen unregelmäßigen Querschnitt auf. Meist findet sich in der Trichromfärbung nach MASSON-GOLDNER protoplasmatische Verbindungen der Achsenzyklinder mit den sie umgebenden Schwannschen Zellen. Ob es sich dabei tatsächlich um Protoplasmabrücken oder um Artefakte handelt, ist mit lichtmikroskopischen Methoden nicht sicher zu entscheiden. Artefakte sind im Querschnitt deshalb in Erwägung zu ziehen, weil die Achsenzyklinder im Längsschnitt eine manchmal merkwürdige, mäanderartige Schlängelung aufweisen.

Auch die Vorderwurzeln sind reichlich mit Kapillaren durchsetzt. Schon bei der Trichromfärbung sind beim Längsschnitt in der Nähe dieser Kapillaren gut erhaltene Achsenzyklinder zu sehen. Das Versilberungsbild der längsgeschnittenen Vorderwurzel schließt jeden Zweifel aus: In diesen protoplasmatischen Achsenzyklindern der Vorderwurzeln sind auch Neurofibrillen vorhanden. (Abb. 14). Somit ist erstmals der Nachweis für das Vorkommen von Axonen in den Vorderwurzeln bei Feten mit totaler Amyelie

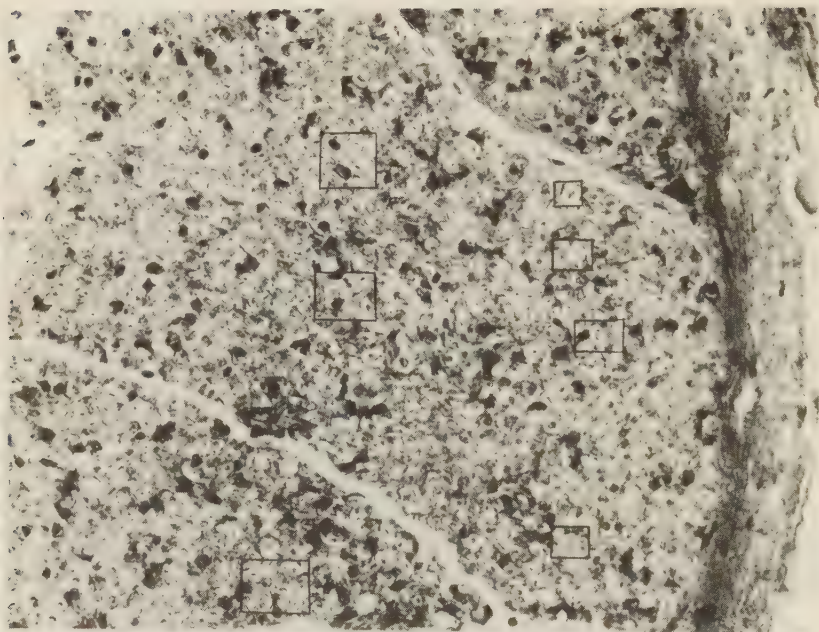


Abb.13:Vergrößerungsausschnitt aus einer Vorderwurzel.  
Die Achsenzylinder scheinen durch dünne Plasma-  
brücken mit Schwannschen Zellen in Verbindung zu  
stehen.Manche Axone besitzen zwei Achsenzylinder.  
Färbung nach GOLDNER,Neg.-Vergr.300,Obj.40,Repr.  
Vergr.1500.

erbracht.Sie finden sich massenhaft und sind nach Kali-  
ber und Zahl als motorische Elemente der Spinalnerven  
zu betrachten.Auch sind sie leicht von der Pia mater  
spinalis bis in den Spinalnerven zu verfolgen,wobei nie  
eine Richtungswendung zum Spinalganglion beobachtet  
werden konnte.Es muß aber eingeräumt werden,daß die Fa-  
sern häufig peripherwärts zerbröckeln,bevor sie den  
Spinalnerven erreichen.Dabei kann aber nicht entschie-

den werden, ob dieses Phänomen durch die lange Zeit der Lagerung, durch Konservierung, durch eine Maceration in utero oder schon im Fetalleben des Feten entstanden ist.



Abb.14:Versilberter Längsschnitt einer Vorderwurzel eines 8-monatigen Feten mit totaler Amyelie. Versilberung nach SCHEFFHALER-MAYET, Neg.Vergr.300, Obj.25, Repr.Vergr.1500.

Da die Pia mater spinalis bei den untersuchten Feten den dorsalen Abschluß des Körpers bildet (vgl. Abb. 3), erhebt sich nun die Frage nach dem Ort des nutritiven Zentrums dieser der Lage nach motorischen Fasern. Ein trophisches Zentrum muß vorhanden sein, denn sonst hätten die Axone in dem Zeitraum von fünf Monaten, seitdem die motorischen Vorderhornzellen verschwunden sind, zu Grunde gehen müssen. Sie sind aber nicht nur erhalten, sondern sind sogar umso häufiger zu beobachten, je älter der Fetus ist. Offensichtlich haben sie mit dem Wachstum der Vorderwurzeln Schritt halten können. Diese letzte Eigenschaft muß postuliert werden, weil die Vorderwurzeln beim Fetus von 7 bis 8 Lunarmonaten ein Vielfaches der bei 2 bis 3 Lunarmonaten betragen. Außerdem ist keine von zentral nach peripher fortschreitende Degeneration der Vorderwurzeln und ihrer Axone zu beobachten. So hat es fast den Anschein, als verschwänden mit dem Untergang der letzten Rückenmarksreste die Vorderwurzeln und entstünden später wieder autonom wie ein Phönix aus der Asche.

Die Möglichkeit, daß ein funktionstüchtiger Rückenmarkstrunk in der extremen Halslordose bis zur Geburt bestanden hat, und erst durch die mechanische Beanspruchung bei der Austreibung verloren gegangen ist, wurde untersucht. Sie kann ausgeschlossen werden. Bei den Feten befand sich in der Halslordose ein von mechanischen Verletzungen unberührter, ungefähr ein Drittel Millimeter dicker Belag auf der Pia mater spinalis. Die mikroskopische Untersuchung dieses Substrates zeigte keine Nervenzellen, weder medial motorische, noch lateral sensible, noch Nervenfasern irgendwelcher Art (Abb. 15). Der Belag bestand aus vaskularisiertem Fibrin und Vernix caseosa. Vordere und hintere Wurzel treten zwar noch in das Maschenwerk des Pia-gewebes ein; dorsal der Pia mater spinalis sind

aber Nervenfasern nicht mehr nachzuweisen. So kann mit Bestimmtheit ausgesagt werden, daß bei den untersuchten Feten mit vollständiger Ankyelie dorsal der Pia mater spinalis mindestens seit dem 5. Lunarmonat kein trophisches Zentrum mehr für die Axone der Vorderwurzeln vorhanden ist.

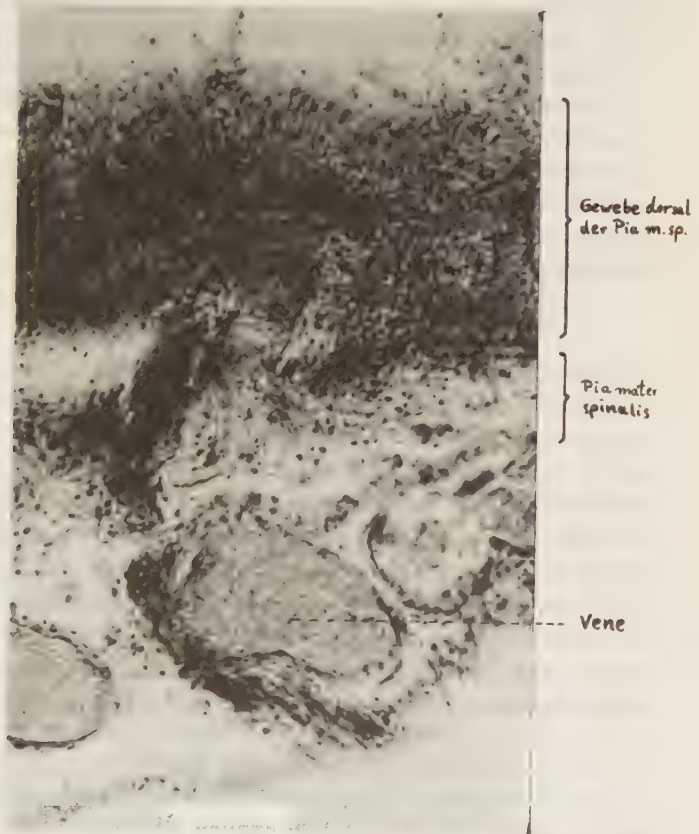


Abb.15: Zwischen zwei Venen tritt eine Vorderwurzel durch die Pia m.spinalis. Im Belag auf der Pia m.sp. ist kein trophisches Zentrum im herkömmlichen Sinn für die Vorderwurzelaxone nachweisbar. Färbung nach Goldner, Neg.-Vergr. 36, Obj.6, Reproduktivvergr. 180 X.

## II) Makroskopische Befunde an den Spinalnerven in der Peripherie

Der Zustand des makroskopisch präparierbaren Spinalnervensystems bei Feten mit totaler Amyelie weicht nicht von den normalen Verhältnissen ab. Die craniocaudale Reihe der Spinalnerven ist vollständig vorhanden. Alle Nerven - sowohl die sensiblen als auch die motorischen - sind normal stark. Auch ihre Topographie unterscheidet sich nicht vom normalen Zustand, sodaß sich eine Beschreibung der Einzelheiten erübrigt. Es treten allerdings Variationen auf, die durch die besonders geartete Entwicklung dieser Feten bedingt sind, und die deshalb kurz beschrieben seien. Die Befunde sind für das untersuchte Gut allgemeingültig.

### 1.) Rami dorsales

Bezüglich der Rami dorsales der Spinalnerven lassen sich sichere Aussagen nur über die Segmente  $C_3$  bis  $S_2$  machen. Sie verhalten sich völlig normal. Rami dorsales aus den Segmenten  $C_1$  und  $C_2$  wurden in dem verbackenen Gewebe der extremen Halslordose nicht aufgefunden. Ihr Fehlen läßt sich durch den Ausfall ihres Innervationsgebietes erklären. Ab Segment  $S_3$  sind auch bei der Präparation unter der Stereolupe keine Rr. dorsales mehr nachzuweisen. Das sensible Innervationsgebiet der Nn. clunium medii wird von den Nn. clunium inferiores aus dem N. cutaneus femoris dorsalis übernommen.

### 2.) Rami meningei

Rami meningei wurden makroskopisch nicht präpariert, da sie auf diese Weise bei diesen Feten äußerst schwer darzustellen sind. Ihr Vorhandensein ist aber mikroskopisch an Querschnitten von Spinalganglien erwiesen. Sie

sind als zarte Nerven zu erkennen. Eine Verwechslung mit den Vorderwurzeln schließt sich aus.

### 3.) Rami ventrales

#### a) Plexus cervicalis

Die Rami ventrales der Spinalnerven sind erst ab C<sub>3</sub> deutlich zu erkennen. In normaler Stärke sind die Nn. supraclaviculares und der N. phrenicus ausgebildet. Nicht immer deutlich ist die Anastomose des Plexus cervicalis mit dem N. accessorius. Der M. trapezius erhält stets eine starke Innervation aus dem XI. Hirnnerven. Die Innervation des M. sternocleidomastoideus ist hingegen nicht sicher zu bestimmen. Stets befindet sich der Muskel in einem reichlich degenerierten Zustande. Der Grund dafür mag in seiner durch die extreme Verformung des Halses bedingten Lage zu suchen sein.

#### b) Plexus brachialis

Der Plexus brachialis ist bei allen Objekten regelrecht ausgebildet. Variationen treten häufig auf. Sie überschreiten aber niemals die Grenzen der normalen Variationsbreite. Sie manifestieren sich im wesentlichen in einer Faserverschiebung zwischen dem N. medianus und dem N. musculocutaneus. Bei einigen Feten ist der laterale Anteil der Medianusgabel sehr dünn, wobei der N. musculocutaneus eine beträchtliche Stärke aufweist. Noch am Oberarm steigt eine kräftige Anastomose vom N. musculocutaneus zum N. medianus ab. Dies erklärt wohl die Befunde M. STAEMMLERs (1924)<sup>55</sup>, der an der oberen Extremität eine auffallende Verschmälerung der peripheren Nerven findet, die er durch den angenommenen Mangel an motorischen Elementen deutet. In der gleichen Veröffentlichung berichtet er aber von einem N. femoralis und N. obturatorius normaler Stärke, also von Nerven mit relativ wenigen sensiblen Anteilen. Tiefgreifendere Variationen als die

genannten sind nicht zu finden. Es treten auch keine makroskopisch meßbaren Faserverschiebungen zwischen N. medianus und N. ulnaris auf.

c) Plexus lumbosacralis

Auffallende Veränderungen hingegen finden sich im Bereich des Plexus lumbosacralis. Sie beruhen hauptsächlich auf dem Fehlen der sacralen Spinalganglien und äußern sich in einer Cranialverschiebung der starken Plexuswurzeln. Dieser Sachverhalt wirkt sich in den caudalen Abschnitten aus (Abb. 16). Der Plexus pudendus

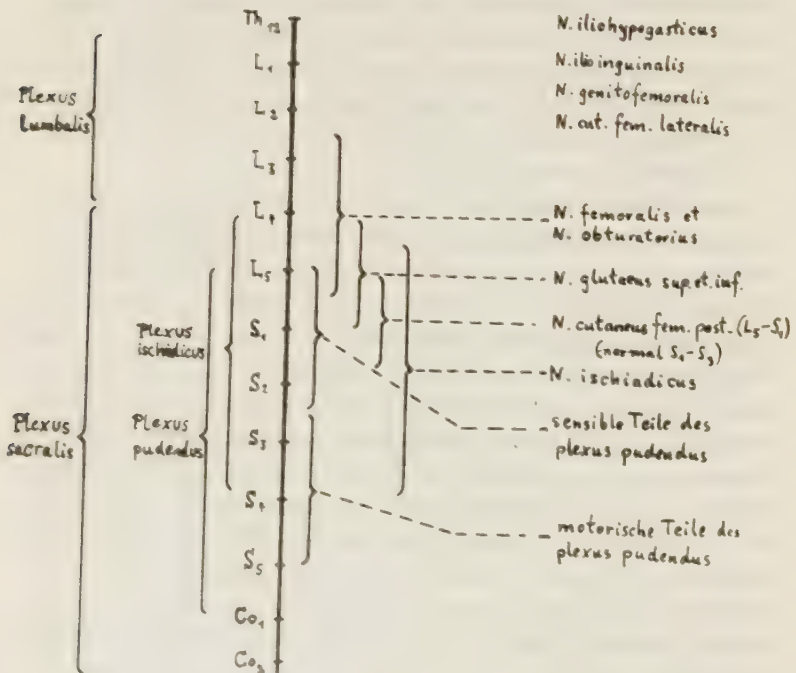


Abb. 16: Segmentbezüge der Nerven des Plexus pudendus und Plexus lumbosacralis bei totaler Amyelie.

bezieht die stärksten Wurzeln nicht wie gewöhnlich aus  $S_3$ , sondern aus  $S_1$  und  $S_2$ , da er hauptsächlich sensibel ist. Ein sensibles Ganglion ist aber bei  $S_3$  weder makroskopisch, noch mikroskopisch nachweisbar. Ab  $S_3$  sind - wie schon beschrieben - nur noch motorische Wurzeln vorhanden, die auch Anteile zum Plexus pudendus abgeben. Die *Mm. transversi perinei superficialis* und *profundus*, *bulbo-* und *ischiocavernosus* sowie *sphincter ani* erhalten zahlreiche Nerven. Die ungewöhnliche Stärke des N. pudendus im Alcock'schen Kanal ist vermutlich auf einen starken Zustrom von Fasern aus dem autonomen Nervensystem des Beckens zurückzuführen.

### III) Die Spinalnervenendigungen in der Skelettmuskulatur

Die Berechtigung zur histologischen Untersuchung der Skelettmuskulatur im Rahmen dieser Arbeit leitet sich aus den Befunden ab, die besagen, daß Axone der Vorderwurzeln bis in den Spinalnerven verfolgbar sind und die Rami musculares der Spinalnerven makroskopisch ohne Mängel sind.

#### 1.) Der histologische Zustand der Skelettmuskulatur

Die meisten Feten zeigen schwere Muskeldegenerationen auf. Typisch ist das Bild von beginnender mäanderartiger Schlingelung und Wellung der Skelettmuskelfasern. Während bei den untersuchten Feten im Alter von 5 bis 6 Lunarmonaten noch gerade gestreckte Fasern mit normaler Querstreifung überwiegen (Abb. 17a), hat das Gros der Fasern bei Feten von 7 und 8 Lunarmonaten offensichtlich den Tonus verloren (Abb. 17b). Die Querstreifung beginnt zu verschwinden. Der häufig beobachtete schollige Zerfall der Fasern in kleine zylinderartige Stückchen mit erhaltener Querstreifung, aber ohne Sarkolemm

und ohne Kerne stellt den merkwürdigsten und wahrscheinlich spätesten Degenerationszustand dar. Bedeutsam scheint in diesem Zusammenhang die einfach zu beobachtende Beziehung zwischen dem Degenerationszustand der Skelettmuskulatur und der Anzahl degenerierender und degenerierter Spinalganglienzellen. Bei verheerend zerfallener Muskulatur (Abb. 17c) sind bis zu 40% der Spinalganglienzellen verschwunden. Eine spezifische Degenerationsreihenfolge der Einzelmuskeln ist bei dem untersuchten Material nicht nachweisbar. Die Untersuchungen erstrecken sich auf die *M. lumbricales* der Hand, *pronator teres*, *biceps brachii* und *extensor digitorum*.

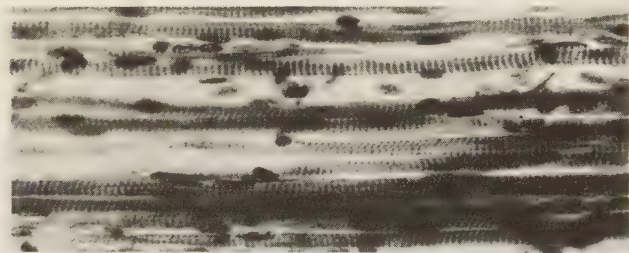


Abb. 17a: Skelettmuskulatur eines Feten von 5 Monaten.  
Färbung nach GOLDNER, Neg.-Vergr. 130, Obj. 25,  
Repr.-Vergr. 650.

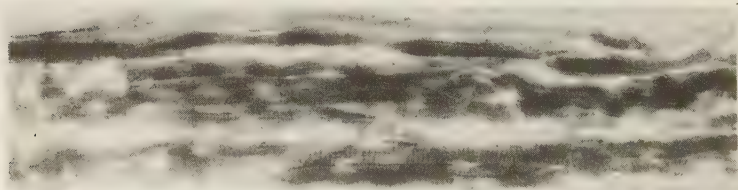


Abb. 17b: Beginnende Degeneration im 7. Monat. Färbung  
nach GOLDNER, Neg. Vergr. 130, Obj. 25, Repr. 650

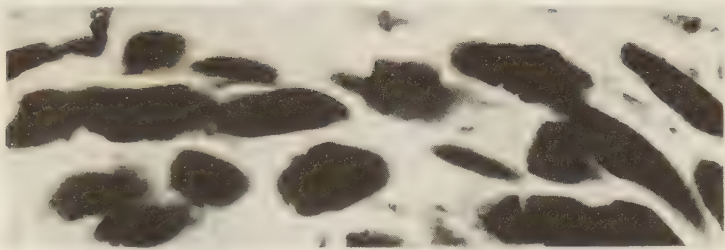


Abb.17c:Endstadium der fetalen Muskeldegeneration.  
Färbung nach GOLDNER,Neg.Vergr.200,Obj.25,  
Repr.Vergr.1000X.

## 2. Die Nervenendigungen

Entsprechend den starken Muskelinnervationen finden sich auch zahlreiche Nervenstränge in der Skelettmuskulatur. Sie bestehen aus dünnen, vegetativen Fasern und dicken, spinalen Fasern (Abb.18). Da in den Spinalganglien noch intakte Zellen der Propriozeptivität

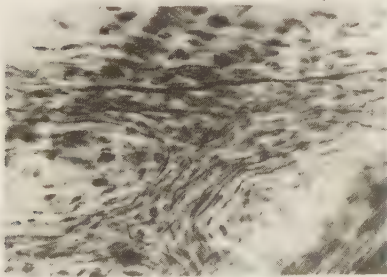


Abb.18:Nervenfasern in  
der Muskulatur.Versil-  
berung nach SCHEFFTHALER-  
MAYET,Neg.Vergr.130,Obj.  
25,Repr.-Vergr.650X.

darstellbar sind,dürften auch sensible Endigungen in der Muskulatur vorhanden sein.Tatsächlich finden sich Muskelspindeln (Abb.19) und Lamellenkörperchen (Abb.20). Sie weisen eine relativ primitive Differenzierungsform auf.Eine Ausbildung von sensiblen Nervenendigungen in der

Skelettmuskulatur von Anencephalen ist also möglich.



Abb.19:Muskelspindel.  
Silberimprägnation, Neg. Vergr.  
130, Obj.25,  
Repr.-Vergr.650X

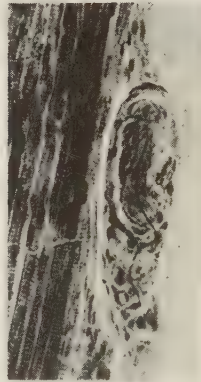


Abb.20:Lamellenkörperchen  
Silberimprägnation, Neg.-Vergr.  
130, Obj.25, Repr.  
Vergr.650X.

Da motorische Fasern der Vorderwurzeln noch bis in den Spinalnerven verfolgbare sind, muß trotz der Unwahrscheinlichkeit eines Vorhandenseins nach motorischen Endigungen gefahndet werden. An einer sehr großen Anzahl von Längsschnitten durch die Skelettmuskulatur amyelarer Feten konnten durch Versilberung nur wenige primitive, wahrscheinlich epilemmale Aufzweigungen dicker, spinaler Nervenfasern beobachtet werden. (Abb.21,22,23,24).

An ihnen ist jedoch noch keine Differenzierungsrichtung erkennbar. Es kann sich um motorische Fasern, als auch um sensible handeln. Ausgeprägte motorische Endplatten sind also nicht vorhanden. Ebenso kann aus dem Zustand der Muskulatur mit Sicherheit geschlossen werden, daß das motorische System niemals funktionsfähig war.

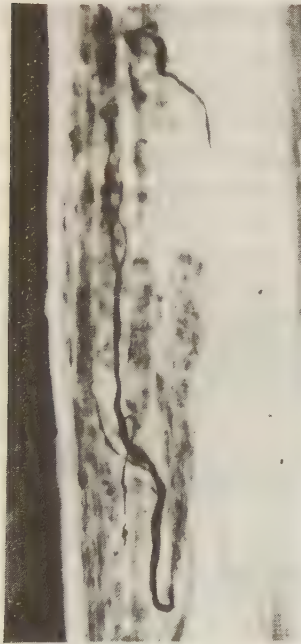


Abb.21:Nervenendigung in der Skelettmuskulatur. Silberimprägnation nach SCHEFF'-THALER-MAYET. Obj. 25, Vergr. F. 2, Repr. Vergr. 1200X

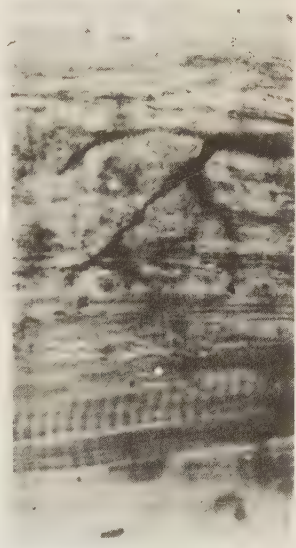


Abb.22:Nervenendigung in der Skelettmuskulatur. Silberimprägnation nach SCHEFFTHALER-MAYET, Obj. 40, Vergr. F. 2, Ölimmersion, Vergr. d. Repr. 1600X.

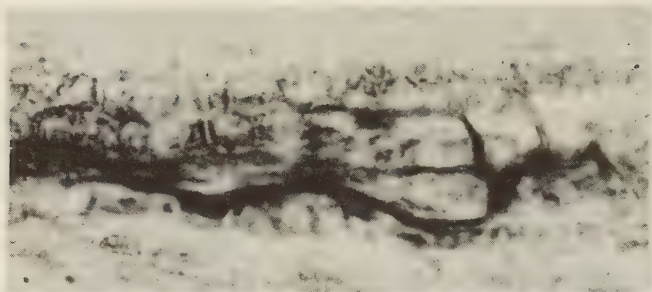


Abb.23:Primitive Aufzweigung einer spinalen Nervenfasern an der Skelettmuskulatur.Die Muskelfasern zeigen an dieser Stelle einen ungeheuren Kernreichtum(Vgl.auch Abb.24).Versilberung nach SCHEFTHALER-MAYET,Obj.4o,Vergr.F.2,Repr.Vergr.1600X. *Olimm.*

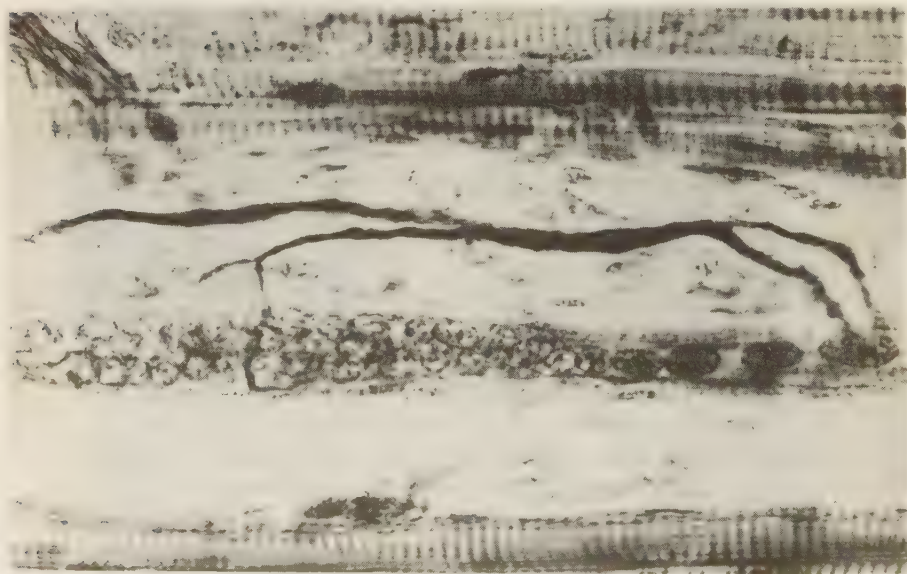


Abb.24:Aufzweigung einer Nervenfasern an der Skelettmuskelfaser,die sehr starken Kernreichtum zeigt. Silberimprägnation nach SCHEFTHALER-MAYET,Obj.4o,Vergr.F.2,Repr.Vergr.2400X, *Olimm.*

## D) Diskussion

Zur Interpretation der beschriebenen Befunde ist eine Diskussion der Genese der Amyelie unerlässlich; denn sie bildet die Grundlage für die Deutung des Vorhandenseins eines peripheren Nervensystems bei fehlendem Zentralnervensystem. Auch manche der beschriebenen Befunde lassen Rückschlüsse auf die Teratogenese der Amyelie zu.

### I) Die Genese der Amyelie

Eine primäre Agenesie des Zentralnervensystems ist ausgeschlossen. Vieles deutet darauf hin, daß Noxen den embryonalen Körper betroffen haben, die eine Entwicklungshemmung mit anschließender Zerstörung der medullären Anlage bewirkten. Die "teratogenetische Determinationsperiode" (SCHWALBE) liegt für alle Embryopathien des Menschen im ersten Trimester der Schwangerschaft. Dieser Zeitraum ist identisch mit der Organogenese und nach TÖNDURY<sup>59</sup> vom 18. bis 42. Tag nach Eibefruchtung anzunehmen. In dieser Zeitspanne greifen die für die Embryopathien ursächlichen Noxen in die Entwicklung der Organe, so auch in die Entwicklung des Zentralnervensystems ein. Der subtile Mechanismus des Neuralrohrschlusses wird gehemmt. Besteht der Zustand der Rhachischisis, d.h. nach Ausbleiben des Neuralrohrschlusses erfolgt auch kein Schluß der Wirbelbögen und Rückenmarkshäute mehr.

Basierend auf den embryologischen Arbeiten GROSSERS<sup>22</sup> an extrem jungen menschlichen Individuen ist es möglich, den Einwirkungszeitraum der für die Rhachischisis verantwortlichen Noxen weiter einzuengen. Beim 21-tägigen Embryo von 3 mm Länge ist der Schluß zum Neu-

ralrohr vollendet. Dagegen sind noch am 20. Tag (1,5 mm) Primitivstreifen und Neuralrinne zu beobachten. Die teratogene Determination zur Rhachischisis ist also auf den 18. bis 20. Tag nach Eibefruchtung festzulegen. Diese Zeitspanne bedeutet aber für den Keimling den kritischen Stoffwechselübergang von der Histiotrophe zur Hämotrophe. Da der eigentliche teratogene Faktor eine endogene oder exogene Stoffwechselinsuffizienz des Embryos ist, und die Ernährungsbedingungen des Eies in der histiotrophen Phase wesentlich anfälliger für Störungen sind als in der Hämotrophe, ist anzunehmen, daß bei Feten mit Craniorhachischisis der Übergang von der Histiotrophe zur Hämotrophe gestört ist - etwa im Sinne einer Verlängerung der Histiotrophe.

Eine Stoffwechselinsuffizienz infolge verlängerter Histiotrophe und accidenteller Faktoren hat für die stürmische Entwicklung des Zentralnervensystems eines Keimlings um den 20. Tag nach Eibefruchtung verheerende Folgen. Beispiele dafür lassen sich anführen:

1.) Die Konzeption eines Anencephalen erfolgte nur wenige Wochen nach einem vorausgegangenen Abort. Die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials zeigte glandulär-zystische Veränderungen mit teils mangelhafter, teils unregelmäßiger Proliferation (Mü I, Geb. Nr. 1067/57 zitiert nach KRONE<sup>34</sup> 1961).

2.) Ein 18 mm großer Anencephale entstammt einer Tubargravidität (DZIALLAS<sup>16</sup> 1962). Das Ei hat also in einer nicht für die Keimlingsernährung prädestinierten Schleimhaut seine Histio- und Hämotrophe verbracht, wobei auf Grund der anders gearteten Ernährungsbedingungen das Verhältnis Histiotrophe - Hämotrophe gestört sein kann.

3.) OLIM & TURNER (1952) berichten über ein aufschlußreiches Naturexperiment: Eine Mutter mit Fallotscher Tetralogie brachte zwei Anencephale zur Welt. Nach

der Operation dieser Herzmißbildung trägt sie gesunde Kinder aus (zit.nach DZIALLAS 16,1962).

Experimentell erzeugte,embryonale Stoffwechselinsuffizienzen,die zu dieser Mißbildung führen,sind von RÜBSAAMEN 1952 <sup>46</sup>(Sauerstoffmangel) und GIROUD-MARTINET <sup>59</sup>1957 (A-Hypervitaminisierung) beschrieben worden.Ähnlich teratogen wirken oxydierende Substanzen und Glucosemangel.

Der weitere Entwicklungsgang der Rhachischisis ist an Hand der jüngsten beschriebenen Feten mit diesen Mißbildungen zu verfolgen:WRETE<sup>66</sup> 1924:11,5mm;ERSKINE<sup>26</sup> 1954:14mm;DODD<sup>15</sup> 1952:16,8mm;DZIALLAS<sup>16,17</sup> 1962:18mm;DE VRIES<sup>61</sup> 1927:27mm.Daraus sind folgende Schlüsse zu ziehen:Ist der Neuralrohrschluß einmal gehemmt,so kann ein nachträglicher Verschuß der platyneuren Teile nicht mehr erfolgen.Nach WRETE<sup>66</sup>(1924) differenziert sich das offene Neuralplattengewebe zunächst normal weiter (Abb.25).Die gehemmte Organogenese bedeutet - zumindest bis zur Mitte des 2.Embryonalmonats - keinerlei Hemmung für die Histogenese.So beobachtete WRETE<sup>66</sup> von der etwas verdickten Neuralplatte auswachsend Vorder- und Hinterwurzeln.

Nach den beschriebenen Befunden ist wohl kaum die Annahme gerechtfertigt,daß der Neuralrohrschluß stattfindet,und sekundär eine Öffnung des Neuralrohres erfolgt (BONNEVIE<sup>59</sup> 1936).Denn unter diesen Umständen müßten die Spinalganglien des Sakralbereiches eine deutlichere Ausbildung erfahren haben.Auch die beobachtete Hypertrophie der Neuralplatte (PATTEN<sup>42</sup> 1952) bei primärer Schlußhemmung ist nicht die Ursache,sondern wahrscheinlich im Sinne einer Kompensation die Folge der Myeloschisis.Kompensatorische Hypertrophie der Neuralplatte und wachsender hydrostatischer Druck der Amnionflüssigkeit sowie deren chemische Agentien

wirken auf die offenstehende Neuralplatte infaust. Die physiologischen Diffusionsbedingungen zwischen Neuralplattengewebe und dessen Kapillaren werden erheblich gestört. Schon beim 18mm langen Feten mit Craniorachischisis (DZIALLAS<sup>16</sup> 1962) ist Degeneration und Schwund der Rückenmarkssubstanz bis auf geringe Reste in der Halslordose vollständig (Abb.26). Nach

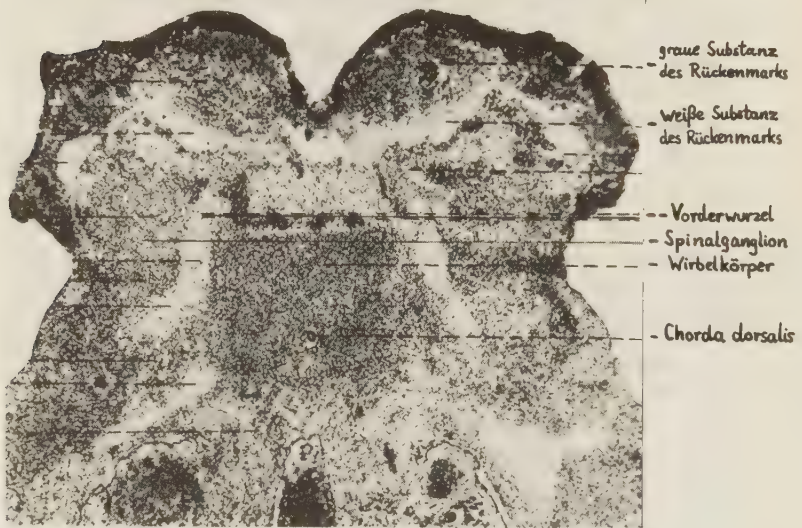


Abb.25 :Querschnitt durch einen Embryo mit Amyelie von 11mm Länge (Aus WRETE<sup>66</sup>:Ein Fall von Encephalo myeloschisis totalis bei einem menschlichen Embryo in der 7.Woche der Schwangerschaft. Z.mikr.anat.Forsch.1.(1924)563-606).

vorliegenden und eigenen Untersuchungen an Feten mit vollständiger Amyelie sind ab dem 5.Lunarmonat mit

Sicherheit keine Rückenmarksreste mehr nachweisbar. Die ebenfalls gespaltene und zwischen den bilateralen Epidermisrändern ausgespannte Pia mater spinalis bildet den dorsalen Abschluß des Körpers. Dieser Zustand ändert sich bis zur Geburt nicht mehr.

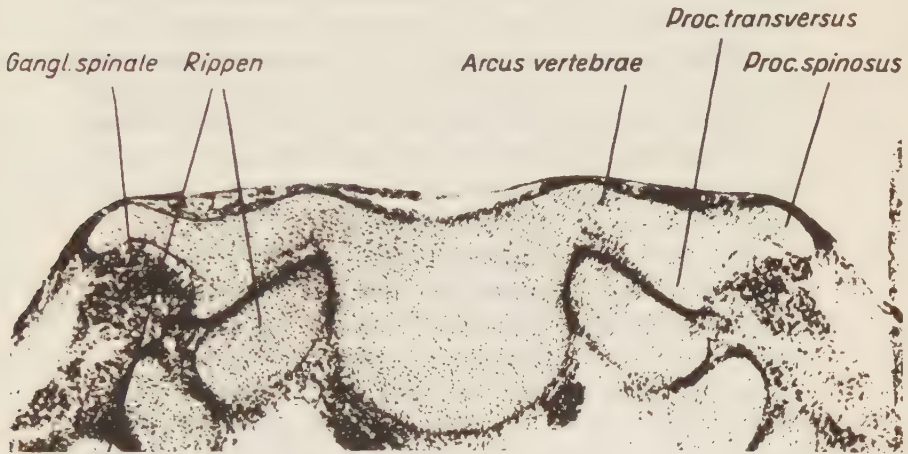


Abb. 26: Querschnitt durch einen Feten mit Amyelie von 18mm Länge. (Prof. DZIALLAS<sup>16</sup>: Ein Fetus von 18mm Sitzhöhe mit Anencephalie und Amyelie. Morph. Jb. 103 (1962), 662-687).

## II) Die Spinalnerven bei totaler Amyelie

Ältere Autoren wie K. und G. PETREN<sup>43</sup> (1898) und ERNST<sup>19</sup> (im SCHWALBESchen Handbuch der Mißbildungen 1929) behaupten, eine auffallende Verschmälerung der großen Plexusnerven gefunden zu haben. Motorische Vorderwurzeln haben sie nicht beschrieben. Die manchmal recht beträchtlichen Muskelinnervationen deuten sie

als zentripetale Fasern, die ihren Ursprung in den Spinalganglienzellen haben sollen.

WRETE<sup>66</sup> (1924) schreibt, daß die Nerven, die von der Neuralplatte eines 11,5mm langen Embryos mit Encephalomyelosis ausgehen, sich in Histologie und Topographie weitgehend normal verhalten. Außer WEBER<sup>55</sup> und ALESSANDRINI<sup>55</sup> stimmen alle Autoren, die sich mit Fetten dieser Mißbildung beschäftigten, darin überein, daß Nerven normaler Topographie vorhanden sind. Die im 2. Monat zu Grunde gehende Neuralplatte hat also keine Hinderung des Wachstums der Spinalnerven zur Folge. Wohl aber fehlt die Ausbildung spezifischer und funktionstüchtiger Nervenendigungen.

Auch nach unseren Befunden hat die Abwesenheit zentralnervösen Materials keinen Einfluß auf den makroskopisch sichtbaren Bestand der Spinalnerven bei diesen Feten. "Das kurzfristige Vorhandensein von zentralnervösem Material ist stets hinreichend, um Nerven und Ganglien entstehen zu lassen. Wir werden daher, wie weit auch das Zentralnervensystem fehlen mag, in der Körperperipherie immer Nerven vorfinden." (OZIALLAS<sup>17</sup> 1965). Genaue Untersuchungen an umfangreichem Material bestätigen dies: Grundsätzlich ist makroskopisch von der Pia mater spinalis peripherwärts das spinale Nervensystem lückenlos und intakt. Durch das ursprüngliche und kurzfristige Vorhandensein von zentralnervösem Material müssen demnach auch die Bedingungen erfüllt sein, die die Nervenfasern veranlassen, zu Faszikeln gebündelt, als sensible, motorische oder gemischte Nerven dem Erfolgsorgan zuzustreben. Nach WEISS (1941<sup>64</sup>, 1950 a, b<sup>65</sup>) findet diese Faszikulation erst dann statt, wenn eine Pionierfaser einen ihr entsprechenden Endkontakt erreicht hat. Dies war demnach offensichtlich bei den untersuchten Anencephalen der

Fall. Auch die letzte Phase der Nervenbildung und Orientierung, das Verschleppen der Nerven durch den Organismus im Laufe der Ontogenese, ist bei diesen Feten mit totaler Amyelie ohne Fehlbildung vollzogen. Es ist daraus ersichtlich, daß für diese Vorgänge eine Abhängigkeit von zentralnervöser Organisation und Organogenese kaum besteht.

Ausgangspunkt sämtlicher Spinalnervenzurzel bei vollständiger Amyelie ist ein noch im zweiten Embryonalmonat nachweisbarer (DZIALLAS<sup>16</sup> 1962), im Schutz einer Lordose sich befindlicher Rückenmarksrest. Durch dessen Verschwinden hat es den Anschein, als bestehe eine Cauda equina von Nervenzurzel, die nervösen Anschluß im Schädelbereich suchen (WALTER<sup>62</sup> 1952, SCHICKER<sup>49</sup> 1951). Hingegen ist festzustellen, daß bei allen untersuchten Feten mit totaler Amyelie von cranial und caudal Nervenzurzel zu der Placenta ziehen, auf die sich eine Wirbelsäulenlordose projiziert, die sowohl in der Cervikal- als auch in der Thorakalregion gelegen sein kann.

### III) Die histologischen Befunde

Die histologischen Befunde an den Spinalnervenzurzel, den Spinalganglien und den spinalen Nervenendigungen in der Skelettmuskulatur sollen zusammengefaßt interpretiert werden. Die Begründung dafür liegt darin, daß sie als Teile des für die Reflexe verantwortlichen Funktionskreises anatomisch und physiologisch eng zusammengehörig sind. Durch das Fehlen des zentralnervösen Teiles dieses Funktionskreises ist die Verknüpfung von Reiz und Reizbeantwortung grob unterbrochen. Die morphologischen Folgen manifestieren sich in der mangelhaften und ungenügen-

den Ausbildung differenzierter Rezeptoren und Effektoren, sowie in degenerativen Veränderungen der Skelettmuskulatur und der Spinalganglien.

a) Die Spinalnervenendigungen in der Skelettmuskulatur

Nach STÖHR JR.<sup>57</sup> (1928) entwickelt sich die Skelettmuskulatur bis zum Ende des dritten Monats autonom, d.h. ohne jegliche Verbindung mit dem Nervensystem. Solange das Muskelmaterial in Differenzierung und Verschiebung begriffen ist, gibt es keine motorischen Nervenendigungen. Die Nerven verlaufen einzeln oder in schmalen Faszikeln neben und zwischen den Muskelfasern. Dieses Stadium ist bei den vorliegenden Feten noch im späten Fetalalter verwirklicht; denn zur Ausbildung spezifisch motorischer Endplatten kommt es normalerweise erst nach dreieinhalb Lunarmonaten. Zu diesem Zeitpunkt sind aber bei Feten mit totaler Amyelie keine oder nur geringe Reste einer Rückenmarkssubstanz vorhanden. Diese dürften nicht mehr die Potenz zur Ausbildung motorischer Endigungen besitzen. Eine derartige Differenzierung ist selbst bei Anencephalen und Mikroencephalen mit Vorderhorn, aber ohne Pyramidenbahn, nicht nachweisbar (DZIALLAS<sup>17</sup> 1965).

Das Fehlen funktionstüchtiger, effektorischer Nervenendigungen spinaler Herkunft ist ein Schlüssel für die Interpretation der vorliegenden, pränatalen Degenerationserscheinungen an der Skelettmuskelfaser: Die Entwicklung der Skelettmuskelfaser ist nach dem fünften Lunarmonat offensichtlich auf Rindenimpulse und Reflexmöglichkeiten angewiesen. Die Muskelfasern sind jedoch durch das Fehlen eines motorischen, zentralnervösen Organs nicht in einen funktionellen Reflexbogen eingeschaltet. Sie können somit unphysiologischen,

Übermäßigen Reizen (wie Hypoxie etc.) nicht sinnvoll begegnen. Solche Reize sollen zu einer irreversiblen, sog. "katastrophalen Kontraktion" (ORSOS<sup>41</sup> 1956) führen, bei der die Fasern von ihrer Ansatzsehne abreißen können. Außerdem erfolgt ein Verlust des physiologischen Muskeltonus. Durch Kontraktion funktionell intakter Fasern werden die dazwischen liegenden, tonuslosen und abgerissenen Muskelfasern zu wellenförmigen Bändern zusammen geschoben und gestaucht.

Abgesehen von diesen degenerativen Veränderungen ist auch das gesunde Skelettmuskelgewebe ohne physiologischen Nervenreiz und ohne tonisierende Impulse nur noch kurze Zeit lebensfähig. Bei dem untersuchten Feten im Alter von fünf Lunarmonaten beobachtet man noch normale Skelettmuskelfasern. Vom ~~sechsten~~ <sup>achsten</sup> Monat schreitet der Verfall unaufhörlich fort.

Gerade aber in die Zeitspanne von der 24. bis zur 30. Woche (STÖHR JR.<sup>57</sup> 1928) fällt die Ausdifferenzierung sensibler Endorgane in der Skelettmuskulatur. Die myogene Prädisposition zur Ausbildung spezifischer Muskelspindeln ist nicht mehr vorhanden. Daß trotzdem vereinzelt sensible Nervenendigungen primitiver Differenzierung in der Muskulatur vorhanden sind, ist erklärlich aus den Befunden STÖHRs JR., die besagen, daß beim Embryo von 21 mm Länge ab sehr vereinzelt Muskelspindeln ausgebildet werden können (STÖHR JR.<sup>57</sup> 1928).

Im folgenden kommt es zur retrograden Degeneration der sensiblen Fasern, die sogar die propriozeptiven Spinalganglienzellen befällt. Die retrograde Degeneration muß angenommen werden da folgender einfacher zu beobachtender Sachverhalt besteht: Der jüngste untersuchte Fetus (5 Lunarmonate) weist Spinalganglien und Skelettmuskelfasern ohne jegliche Degenerationserscheinungen auf.

Je mehr Skelettmuskelfasern in der Folgezeit zerfallen, desto häufiger ist auch der Schwund der großen, hellen Spinalganglienzellen zu beobachten, die u.a. hauptsächlich der Muskelsensibilität dienen. In einem Fall (8 Lunarmonate) wurde bei schwerster Skelettmuskeldegeneration ein Fehlen von 40% der Spinalganglienzellen und fast 100% der großen, hellen Zellen registriert. Die auffällige Relation zwischen Skelettmuskel- und Spinalganglienzelldegeneration rechtfertigen die Annahme einer retrograden Degeneration. Auch die geschlossene physiologische und im gewissen Sinn auch anatomische Einheit von Nerv und Muskulatur (BOEKE<sup>7,8</sup> 1925, STÖHR JR.<sup>58</sup> 1948) würde dafür sprechen.

#### b) Die Spinalganglien

Die histologischen Befunde am Zellbild der Spinalganglien lassen neben der retrograden Degeneration eine weitere Deutung zu: Die Degeneration der großen, hellen Zellen kann auch in einem mangelhaften Stoffwechsel begründet sein.

Eine Dystrophie dieser schon im Fetalleben sehr großen Zellen ist in Erwägung zu ziehen, weil in dem untersuchten Gebiet der Area nervosa vascularis eine ausreichende Blutzirkulation praktisch nicht möglich ist. Der das Spinalganglion umgebende Raum stellt selbst bei mikroskopischer Betrachtung einen einzigen Blutsee dar, der nur noch vereinzelt von dem bindegewebigen Rest eines Gefäßes durchzogen wird. Auch die endoganglionären, stark erweiterten Kapillaren reichen offensichtlich nicht zu einer kompensatorischen Ernährung aus. Unter diesem Gesichtspunkt einer durch Ernährungsstörung bedingten Degeneration müßten aber letztlich die kleinen und kleinsten, dunklen Zellen degenerieren,

was aber nicht beobachtet werden konnte. Aus diesem Grund ist eine retrograde Degeneration als ausschlaggebende Ursache für den Schwund der großen, hellen Ganglienzellen wesentlich wahrscheinlicher, wenn auch die Mangelernährung eine gewisse Rolle mitspielen mag. BOEKE<sup>8</sup> (1934) sagt: "Nicht die angeblichen Neurone, nicht die Zellindividuen, sondern das ganze Nervensystem erkrankt, und mit ihm die innervierten Gewebe." Umgekehrt kann man sagen: Mit dem zu Grunde gehenden Gewebe erkranken auch die innervierenden Formationen. Beide Stadien finden sich in den Beziehungen Nerv-Muskel bei Feten mit vollständiger Amyelie verwirklicht.

c) Die Histologie der Vorderwurzeln bei totaler Amyelie

Die histologischen Befunde an den Vorderwurzeln bei totaler Amyelie entsprechen nicht in jeder Beziehung der von CAJAL<sup>12</sup> (1934) formulierten Neuronenlehre, die heute durch moderne elektronenoptische Ergebnisse beweiskräftig untermauert zu sein scheint. Deshalb ist die Diskussion obig beschriebener Befunde mit besonderen Schwierigkeiten verbunden. Nach Ansicht REISERS<sup>44</sup> (1961) jedoch können elektronenoptische Ergebnisse nicht eindeutig zu Gunsten der Neuronenlehre ausgelegt werden. "Tausende von Befunden zeigen, daß sich die Neuronenlehre in der von CAJAL formulierten Form als zu eng erweist!" (REISER<sup>44</sup> 1961). JABONERO<sup>32,33</sup> (1952-1955) konnte zeigen, daß das Nervengewebe nicht nach einem einheitlichen Schema aufgebaut ist. Vielmehr sind je nach Region verschieden teils neuronale, teils syncytiale Strukturen verwirklicht.

Schon M. STAEMMLER<sup>55</sup> (1924) wies bei drei Feten mit Amyelie Ergebnisse vor, die ihn zu dem Schluß

zwangen, daß nach Anlage der motorischen Nerven kein trophisches Abhängigkeitsverhältnis zwischen ihnen und den zugehörigen Ganglienzellen im embryonalen Leben bestehen muß. Die motorischen Nerven - M. STAEMMLER konnte keine Axone in ihnen nachweisen - gehen nach dem Untergang ihrer Ganglienzellen nicht zu Grunde, sondern können noch mit dem Gesamtwachstum des Feten Schritt halten.

Tatsächlich lassen sich die Befunde am pränatalen Nervensystem bei Feten mit Amyelie nicht mit der von CAJAL<sup>12</sup> formulierten regenerativen oder trophischen Einheit, sowie bedingt auch nicht mit der genetischen und regenerativen Einheit des Neurons vereinbaren.

Der Satz von der trophischen oder regenerativen Einheit des Neurons besagt, daß ein Wachstum der Neuriten nur bei intakter Ganglienzelle möglich sei. Schwannsche Zellen und andere Faktoren wirken bei der Ernährung des Axonsproßlings mit. Es sei aber nur ein Auswachsen des Neuriten aus dem zentralen Stumpf möglich, nicht dagegen eine autogene Regeneration des abgetrennten, peripheren Neuriten. Die Befunde an Feten mit totaler Amyelie lassen nicht nur eine von zentral nach peripher fortschreitende Degeneration der motorischen Axone vermissen, sondern sie zeigen sogar, daß ein Wachstum der Neuriten ohne trophisches oder nutritives Zentrum im herkömmlichen Sinne möglich ist. Denn an Stelle von Rückenmarksresten findet sich auf der Pia mater spinalis nur vaskularisiertes Fibrin und Vernix caseosa. Die für die Produktion des Axonprotoplasmas notwendigen Elemente müssen in den Schwannschen Zellen gebildet werden, mit denen wahrscheinlich eine protoplasmatische Verbindung besteht. Der eigentliche Achsenzylinder

ist ja von Natur aus nur zu selbstständiger Atmung befähigt. Ebenso kommen als Fibrillenbildner der wachsenden Achsenzylinder praktisch nur die Schwannschen Zellen in Frage. SPIELMEYER<sup>53,54</sup> (1929), der die Möglichkeit der Axonbildung in loco postulierte, beobachtete Fibrillation, bei der sich als Fibrilloblasten der Schwannschen Zellen betätigten. REISER<sup>44</sup>: "Die geringe Differenzierungshöhe der Schwannschen Zellen befähigt sie, als ektodermale Elemente axoblastische Eigenschaften zu entwickeln." (1961).

Es ist kaum anzunehmen, daß die motorischen Neuriten den Verlust ihrer Ganglienzellen drei Monate überlebten. Dies zeigen auch die Befunde anderer Autoren, die in dem Zeitraum vom dritten bis zum sechsten Lunarmonat in den Nerven keine Neuriten aufwiesen. DZIALLAS<sup>16</sup> (1962) findet bei seinem sehr jungen Objekt mit Amyelie keine Vorderwurzeln und peripher nur wenig Nerven. Bei den untersuchten reiferen Früchten ist hingegen ein vollständig intaktes, peripheres Nervensystem zu finden. Da nun nirgends ein Anhaltspunkt für vorsprossende Fibrillen im Sinne HARRISONs<sup>27</sup> vorhanden ist, können die bei diesen Feten in den Vorderwurzeln vorhandenen Axone mit Fibrillen als in loco entstanden, bzw. im 5. bis 9. Lunarmonat entstehend betrachtet werden. GRIGORIEFF (1929-1932)<sup>24,25</sup> und SERBJAKOW<sup>50</sup> (1935) sollen Beobachtungen dieser Art in vitro gelungen sein. Auch REISER<sup>44</sup> (1961) beschreibt ein Plasma sogenannter pränervöser Bahnen als zunächst unregelmäßig gekörnt. Später sollen sich die Körnchen zu Reihen ordnen, und schließlich sollen aus ihnen im Sinne einer Differenzierung in loco die Neurofibrillen entstehen können.

Auf Grund unserer Befunde ist deshalb folgende

Vorstellung nicht von der Hand zu weisen: Durch den Schwund und Untergang des Zentralnervensystems kommt es zunächst zum Axonverlust in den peripheren, motorischen Nerven, wie wir es bei den von DZIALLAS<sup>16</sup> (1962) und BÖHMIG<sup>6</sup> (1922) beschriebenen, sehr jungen Stadien finden. Die primär vorhandene Anlage der peripheren Nerven (WRETE<sup>66</sup> 1924) mit den sie begleitenden, jungen Schwannschen Zellen (2. Lunarmonat) werden durch den Untergang der Pionierneuriten zu pränerfösen Bahnen ähnlich den BÜNGERSchen Bändern. Diese bestehen letztlich also nur aus undifferenziierten, somit noch ziemlich potenten Schwannschen Zellen mit wenig Protoplasma und großen Zellkernen, die oft mehrere Nucleoli aufweisen. Da in den älteren Fetalstadien wieder Axone der Vorderwurzeln ausdifferenziert sind, die nach Anzahl und Stärke weder sensibler, noch vegetativer Herkunft sein können, und außerdem nirgends motorische Ganglienzellen nachweisbar sind, kann die Möglichkeit einer Axondifferenzierung in loco durch die Schwannschen Zellen der noch bestehenden pränerfösen Bahnen nicht ohne weiteres ausgeschlossen werden.

Aus der Literatur ist ersichtlich, daß Autoren wie BETHE<sup>4,5</sup>, BÖKE<sup>7,8</sup>, EDINGER<sup>18</sup>, HILLER<sup>28</sup>, REISER<sup>44</sup> und SPIELMEYER<sup>53</sup> die Bedeutung Schwannscher Zellen und anderer, nicht nervöser Elemente für Nervenwachstum und Regeneration betonen. Nach Untersuchungen von KAZUE YUIEN<sup>44</sup> (1928) soll sogar das Vorhandensein nicht neuronaler, mesenchymaler Elemente Vorbedingung für die Nervenregeneration sein. Im Mangel an Bindegewebe soll der Grund für die Regenerationunfähigkeit des Nervengewebes liegen. Wird nämlich den zentralen Nervenbahnen durch Überpflanzung bindegewebiges Material zugeführt, so entsteht eine zwar ungenügende, aber nachweisbare

Regeneration (zit,nach REISER<sup>44</sup> 1961).

Auch die anatomische Einheit des Neurons ist durchbrochen durch das Vorhandensein von Anastomosen zwischen nervösem und nicht nervösem Material (BIELSCHOWSKY<sup>44</sup>, LEVI<sup>36</sup> und BAUER<sup>2,3</sup>). Ebenso sind bei den oben beschriebenen Querschnitten durch die Vorderwurzeln Anastomosen zwischen den Axonen und den Schwannschen Zellen mit lichtmikroskopischen Methoden zu finden.

Der Satz von der genetischen Einheit des Neurons sagt aus, daß das Neuron mit all seinen Fortsätzen alleiniges Differenzierungsergebnis eines Axoblasten sei, daß weder anderes nervöses, noch gliöses, noch mesenchymales Material mitwirke. Es steht nach HARRISON<sup>27</sup> und BURROWS<sup>11</sup>, die von BRAUS<sup>9</sup>, LEWIS<sup>44</sup> und LEVI<sup>44</sup> bestätigt wurden, außer Zweifel, daß die Neuriten primär nur aus einer Nervenzelle entstehen können, daß primär andere Elemente nach der Entfernung des Zentralnervensystems (HARRISON<sup>27</sup>) keine Neuriten bilden können. Wie bei Feten mit totaler Amyelie ersichtlich - ist ein kurzfristiges Vorhandensein von zentralnervösem Material zur Ausbildung eines peripheren Nervensystems unbedingt erforderlich. Die Kurzfristigkeit genügt auch dazu, daß ein System angelegt wird, das in der Lage ist, auf Grund der erhaltenen, niedrigen Differenzierungshöhe der Schwannschen Zellen sich autonom zu differenzieren und zu wachsen.

Dazu ist die beschriebene, protoplasmatische Verbindung zwischen Schwannschen Zellen und Axonen unerlässlich. Ein endgültiger Beweis von Anastomosen dieser Art ist mit lichtmikroskopischen Methoden nicht möglich. Desgleichen läßt sich auch nicht das Gegenteil beweisen. Die Möglichkeit einer solchen

Tatsache ist auch aus der Literatur zu belegen (DE CASTRO 1936-1946<sup>14</sup>).

Die plurizelluläre Entstehung der offensichtlich neugebildeten Neuriten in den Vorderwurzeln im Verlauf vom 5. bis 9. Lunarmonat bei diesen Feten ist nicht wegzudiskutieren. REISER<sup>44</sup> (1961): "Nach den heutigen Kenntnissen muß der von der Ganglienzelle abgetrennten Nervenfasern eigene Vitalität und autogene Regenerationskraft zugebilligt werden". Nach unseren Ergebnissen muß dieser Satz besonders für das fetale Nervensystem unter den vorliegenden, pathologischen Bedingungen gelten.

### E) Zusammenfassung

Es wurde das spinale, periphere Nervensystem von 12 Feten mit vollständiger Amyelie überprüft, um die in der Literatur vorhandenen, widersprüchlichen Angaben zu klären.

Die Spinalnerven wurden von der Peripherie bis zu ihren Anheftungsstellen an der Pia mater spinalis verfolgt. Die Spinalganglien und Vorderwurzeln, sowie die Nervenendigungen in der Skelettmuskulatur wurden histologisch mit geeigneten Methoden untersucht.

#### Ergebnisse:

- 1.) Es besteht ein lückenloses System der Spinalnerven von der Pia mater spinalis bis in die makroskopisch erfaßbare Peripherie.
- 2.) Die Spinalganglien sind trotz zu Grunde gegangenen Rückenmarks gut erhalten, und zwar als Folge der verschiedenen, primären Organanlagen.
- 3.) Es bietet sich der teratologische Beweis an, daß die Neural- oder Ganglienleiste nur bis zum ca. 25. Segment vorhanden ist, und deshalb die letzten Ganglien ihr Material aus dem geschlossenen Neuralrohr erhalten müssen. Da die Sacral- und COCCYgealganglien bei totaler Amyelie nicht ausgebildet sind, ist anzunehmen, daß die medulläre Anlage im Neuralplattenstadium zu Grunde gegangen ist. Das Vorhandensein sehr kleiner Spinalganglien in  $S_1$  und  $S_2$  ist dadurch erklärlich, daß infolge der häufig beobachteten, hemimetameren Segmentverschiebungen das Neuralleistenmaterial eben etwas weiter caudal als bis zum 25. Segment reicht.

- 4.) Regionenweise wird bilateral das Persistieren einer "Spinalganglienleiste" beobachtet. Sie ist anzusehen als Folge des durch hemimetamere Segmentverschiebungen und unphysiologische Lordosen gestörten Somitenhaushaltes, der für die sekundäre Segmentierung der Neuralleiste verantwortlich ist.
- 5.) Vorderwurzeln sind in jedem Fall und in jedem Segment vorhanden.
- 6.) In den Vorderwurzeln befinden sich eindeutig massenhaft Achsenzyylinder, die von der Pia mater spinalis bis in den Spinalnerven verlaufen. An ihnen sind keine Anzeichen einer von zentral nach peripher fortschreitenden Degeneration erkennbar.
- 7.) Vorderhornzellen fehlen. Es besteht ein in einer Lordose sich befindliches Zentrum, auf das alle Nervenzellen hinziehen. In diesem Zentrum gelegen ist auf der Pia materspinalis der letzte Rückenmarksrest anzunehmen. Bei den untersuchten Feten im Alter von 5 bis 9 Lunarmonaten ist an dieser Stelle nur organisiertes Fibrin und Vernix caseosa nachweisbar, jedoch keine Nervenzellen.
- 8.) Es sind keine differenzierte, motorische Nervenendigungen in der Skelettmuskulatur zu finden, jedoch primitive, wahrscheinlich epilemmale Aufzweigungen dicker Nervenfasern, deren motorischer Charakter nicht nachzuweisen ist.
- 9.) Sensible Nervenendigungen sind vereinzelt vorhanden (Muskelspindeln und Lamellenkörperchen).
- 10.) Der Verlust der großen, hellen Zellen in den Spinalganglien deutet darauf hin, daß von der motorisch nicht innervierten und deshalb vom fünften Lunarmonat an degenerierenden Skelettmuskelfaser eine retrograde Degeneration der sensiblen Nerven bis zu den Spinalganglienzellen erfolgt.

Die Befunde lassen Rückschlüsse auf die causale und formale Genese der Amyelie zu. Es wird das Vorhandensein eines intakten Systems von Spinalnerven und anschließend der Befund von zahlreichen, starkkalibrigen Axonen mit Neurofibrillen in den Vorderwurzeln diskutiert mit folgendem Ergebnis: Da zentripetale Fasern anteilmäßig nicht in der Lage sind, Vorderwurzeln beschriebener Stärke zu bilden, und die von der Neuralplatte ausgehenden Neuriten im zweiten Embryonalmonat zu Grunde gehen, kann eine Genese von Nervenfasern in loco nicht ausgeschlossen werden. Dafür sprechen auch die beschriebenen Beobachtungen, denen zu Folge Nervenfasern in den Vorderwurzeln umso ausgeprägter sind, je älter der untersuchte Fet ist. "Motorische" Nervenfasern werden offensichtlich neugebildet. Schwannsche Zellen - also ektodermale Elemente mit niedriger Differenzierungshöhe - werden als Axoblasten angenommen. Diese Annahme erfährt durch experimentelle Arbeiten in der Literatur Unterstützung.

Schlußfolgerung: Im fetalen Entwicklungsstadium des Menschen scheint eine bedingungslose, histogenetische Abhängigkeit der peripheren Nervenentwicklung von zentralnervöser Organisation und Organogenese zumindest unter den vorliegenden pathologischen Verhältnissen nicht zu bestehen.

F) Literaturverzeichnis

- 1 AGDUHR, E. Studien über die embryonale Entwicklung der Neuronen und die Verteilung der Neuriten in den Wurzeln der Spinalnerven. J. Psychol. u. Neurol. Bd. 25, 1920
- 2 BAUER, K. F. Beobachtungen über das Wachstum von Nervengewebe in vitro. Zsch. mikr. anat. F. 28, 57-80 (1936)
- 3 -- Über die kontinuierlichen Gitterbildungen in Nervenkulturen. Z. mikr. anat. F. 39, 57-80
- 4 BETHE, A. Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Leipzig: Thieme 1903
- 5 -- Die zentralen und peripheren Verbindungen der Nervenelemente, gesehen vom Standpunkt des Physiologen. Anat. Anz. 85, Erg. H. 143-154 (1938)
- 6 BÖHMIG, R. Über das Primordialcranium eines menschlichen Embryos aus dem 2. Monat mit Craniorhachischisis. Z. Anat. 65, 570-580 (1938)
- 7 BOEKE, J. Zellbegriff, Innervation und Organismus. Med. Klinik 1925, 16
- 8 -- Histogenese des peripheren Nervensystems (Nerv und Muskel) Hdb. verg. Anat. II/1 (1934)
- 9 BRAUS, H. Die Entstehung der Nervenbahnen. Verh. Ges. Naturf. 1911, 114
- 10 BÜCHNER, F., H. RÜBSAAMEN u. G. ROTTWEILER, Reproduktion fundamentaler menschlicher Mißbildungen am Hühnerkeim durch Sauerstoffmangel. Naturw. 38, 142 (1951)
- 11 BURROWS, M. T. The growth of tissues of the chicken embryo outside of animal body with special reference to the nervous system. J. exp. Zool. 10, 63-83 (1910)

- 12 CAJAL, Ramon y Die Neuronenlehre. In Bumke-Förster Hdb.  
der Neurologie. Bd. 1, 987-884, Springer 1935
- 13 CANSEY-HOFFMANN: The relations between the Schwann cell  
and the axon in peripheral nerves. *J. Anat.* 90/I  
(1956)
- 14 DE CASTRO, F. Die normale Histologie des peripheren vegeta-  
tiven Nervensystems. Das Synapsenproblem: anatom  
misch-experimentelle Untersuchungen. *Verh. Ges.  
Path.* 34. Tg. 1950 (1-52)
- 15 DODD, G. S. and DE ANGELIS: An anencephalic human embryo  
16,5 mm long. *Anat. Rec.* 67, 499-505 (1955)
- 16 DZIALLAS, P. Ein Fetus von 18 mm Sitzhöhe mit Anencepha-  
lia und Amyelie. *Morph. Jb.* 103, 662-687 (1962)
- 17 -- Die Innervation der Augenmuskulatur bei hoch-  
gradiger Mikroencephalie. *Z. mikr. anat. F.* 72 (1965)
- 18 EDINGER, L. Untersuchungen über die Neubildungen des durch-  
trennten Nerven. *Z. Nervenheilk.* 58, 1-32 (1918)
- 19 ERNST, P. Mißbildungen des Nervensystems. Die Morphologie  
der Mißbildungen des Menschen und der Tiere.  
Begr. v. E. SCHWALBE, hrsg. BGRUBER, Jena 1929
- 20 ERSKINE, C. A. Human anencephaly in early development stages  
*Acta nat.* 23, 251-258 (1954)
- 21 GÖPPNER, G. Spinalganglien und Spinalnerven bei vollatändi-  
ger Amyelie. *Anat. Sem. Mchn. Hrsg. T. v. LANZ* 10, 11-15  
(1965)
- 22 GROSSER, O. Die Bedingungen der Neuralplattenbildung beim  
Menschen. *Anat. Anz.* 96, 184 (1947)
- 23 GRÜNEBERG, H. The Pathology of Development. 1963, Blackwell  
Scientific Publication Oxford
- 24 GRIGORIEFF Differenzierung des Nervengewebes außerhalb  
des Organismus. I. *Mitt. Arch. exp. Zellf.* 11, 483-  
519 (1931)
- 25 -- II. *Mitt. Arch. exp. Zellf.* 13, 195-220 (1953)
- 26 HAMMOND, J. Measuring growth in farm animal. *Proc. roy. soc.  
London*, Bd. 137, 452-461 (1950) zit. nach LIPPERT, H.

- 27 HARRISON, R.G. Observations of the living developing nerve fiber. *An.Rac.* 1, 116-124 (1906-1908)
- 28 HILLER, F. Die Bedeutung des mesodermalen Gewebes bei der Nervenregeneration. *Dt.Z.Nervenh.* 160, 176-195 (1949)
- 29 HOLMDAHL, D.E. Rhachischisis. Eine vom Entwicklungsmechanischen Gesichtspunkt lehrreiche Mißbildung. *Roux' Arch. Entw. Mech.* 144, 626-642 (1949/51)
- 30 -- Neuralleiste und Ganglienleiste beim Menschen. *Z.mikr.anat.* F36, 137-178 (1934)
- 31 -- Die Lage der sacralen und caudalen Spinalganglien. *Anat.Anz.* 68, 242-247 (1929/30)
- 32 JABONERO, V. Etudes sur les synhapses du systeme neuro-vegetatif peripherique. *I.Mitt.: Z.mikr.anat.* F.61, 360-419 (1955)
- 33 -- *II.Mitt.: Z.mikr.anat.* F.61, 549-623 (1955)
- 34 KRONE, H.A. Die Bedeutung der Eibettstörungen für die Entstehung menschlicher Mißbildungen. *G.Fischer Stuttgart* (1961)
- 35 Leonowa, O.v. Ein Fall von Anencephalie. Über den feineren Bau des Rückenmarks eines Anencephalen. *Arch. Anat.* 1890 (403-422)
- 36 LEVI, G. Nuovi studi su cellule coltivate in vitro. *Arch.Ital.Anat.Embrjol.* 16, 423 (1919)
- 37 LIPPERT, H. Das Wachstum der Wirbelsäule und der Wachstumsplan des menschlichen Organismus. *Ref.1, europ. Anatomenkongr. Straßburg 1960*  
*Anat.Anz.Erg.* 11, 109, 670-679 (1960/61)
- 38 MANZ, W. Das Auge der hirnlosen Mißgeburt. *Virch.A.* 51, 313-349 (1870)
- 39 MARSHALL, H.M. Note in the early stages of development of the nerves in bird. *Proc.roy.soc.Lond.* 26. 47-50 (1878)

- 40 MONAKOW, C.v. Das Nervengewebe eines anencephalischen, siebenmonatlichen Feten. Korresp. Schweiz. Ärzte 22, 252 (1892) zit. nach M. STAEMMLER
- 41 ORSOS, F. Über Vitalreaktionen der Fetalzeit insbesondere des Muskel- und Nervensystems. 40. Tg. Verh. dt. path. Ges. 1956
- 42 PATTEN, B.M. Embryological stages in establishing of myelosis with spina bifida. Am. J. Anat. 93, 345-365 (1952)
- 43 PETREN, G.u.K. Beiträge zur Kenntnis des Nervensystems und der Netzhaut bei Anencephalie und Amyelie. Virchows Arch. 151, 346-379, 438-470 (1898)
- 44 REISER, K.A. Die Nervenzelle. Nervensystem IV, 4. Im Hdb. d. mikr. Anatomie des Menschen (1961)
- 45 ROMEIS, B. Taschenbuch der mikroskopischen Technik. München- Berlin 1948
- 46 RÜBSAAMEN, H. Über die teratogenetische Wirkung des Sauerstoffmangels in der Frühentwicklung. Ein Beitrag zur Kausalgenese der Mißbildungen bei Tier und Mensch. Beitr. path. Anat. 117, 336-379 (1952)
- 47 SCHARF, H.J. Sensible Ganglien. Nervensystem IV, 3. Im Hdb. d. mikr. Anatomie des Menschen 1959
- 48 SCHEFFHALER, M.u.A. MAYET: Eine Modifikation der Bielschowsky-Methode für periphere Nerven. Mikr. 12, 298-301 (1958)
- 49 SCHICKER, S. Über synergetische und accidentelle Mißbildungen zur Anencephalie. Med. Diss. Würzburg 1951
- 50 SEREBJAKOW Untersuchungen über das Wachstum des Nervengewebes in vitro. Z. Zellf. 22, 140-184 (1935)
- 51 SHEDANOW, D.A. Der Entwicklungszustand der Kopfnerven bei Anencephalie. Morph. Jb. 64, 532-540 (1930)
- 52 SPANNER, R. Untersuchungen zur Genese der Rhachischis anterior und posterior mit Berücksichtigung der Craniorhachischis. Z. Anat. 85, 323-362 (1922)

- 53 SPIELMEYER, W. Histopathologie des Nervensystems. Springer 1922
- 54 -- Degeneration und Regeneration am peripheren Nerven. *Bethe Hdb.d. Physiol. Bd. 9*, 1929
- 55 STAEMMLER, M. Der Entwicklungszustand des peripheren Nervensystems bei Anencephalie und Amyelie. *Virchows Arch.* 251, 702-708 (1924)
- 56 STARCK, D. Embryologie. G. Thieme-Stuttgart 1955
- 57 STÖHR JR., PH. Das periphere Nervensystem. Nervensystem IV, 1 *Hdb.d.mikr. Anatomie des Menschen* 1928
- 58 -- Beobachtungen zur Histopathologie des Muskel- und Nervengewebes im menschlichen Organismus *Z. Anat. u. Entw.* 114, 185-216 (1948)
- 59 TÖNDURY, G. Embryopathien. Springer 1962
- 60 TOWERS, S. S. Atrophie und Degeneration am Skelettmuskel. *Am. J. Anat.* 56, 1-43 (1935)
- 61 DE VRIES, E. Description of a young human anencephalic and amyelic embryo. *Anat. Rec.* 36, 293-317 (1927)
- 62 WALTER, S. Über synergetische und accidentelle Mißbildung zur Anencephalie. *Med. Diss. Würzburg* 1952
- 63 WARRINGTON-GRIFFITH: On the cells of the spinal ganglia and the relationship of their histological structure to the axonal distribution. *BRAIN* 27, 297-326 (1904)
- 64 WEISS, P. The mechanics of the nerv growth. *Third Growth Symp.* pg. 163-203 (1941)
- 65 -- Experimental analysis of coordination by the disarrangement of central-peripheral relations. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 4, 92-111 (1950)
- 66 WRETE, M. Ein Fall von Encephalomyeloschisis totalis bei einem menschlichen Embryo in der 7. Woche der Schwangerschaft. *Z. mikr. anat.* 1, 562-606 (1924)
- 67 -- Über die Kenntnis des abnormen Offenstehens des Neuralrohres bei menschlichen Embryonen und jungen Feten. *Beitr. path. Anat.* 121, 329-349 (1959).

Herrn Prof.Dr.Paul Dziallas danke ich für die  
Überlassung des Themas und für die Anregung und Unter-  
stützung bei meiner Arbeit,sowie für die Überlassung  
seiner umfangreichen Sammlung von Anencephalen.

## Lebenslauf

Am 23. Januar 1942 wurde ich in Rothenburg ob der Tauber als Sohn des damaligen Gerichtsassessors und jetzigen Landgerichtsdirektors Dr. iur. Karl Göppner und seiner Ehefrau Helene, geb. Gerlinger, geboren. Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule und anschließend das Humanistische Gymnasium in Rothenburg. Infolge der Versetzung meines Vaters nach München war ich von 1956 bis zum Erhalt des Reifezeugnisses im Jahre 1961 Schüler des Maximilians-Gymnasium in München. Ab Wintersemester 1961/62 studiere ich ausschließlich in München Medizin. Im Herbst 1962 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Februar 1964 die ärztliche Vorprüfung. Unter der Anleitung von Prof. Dr. Dziallas begann ich im Sommersemester 1964 vorliegende Arbeit. Ich befinde mich nun im 11. Semester und möchte im Frühjahr 1967 das medizinische Staatsexamen ablegen.







